UNIVERSITATEA DIN ORADEA
FACULTATEA DE MEDICINĂ ŞI FARMACIE
CENTRUL DE CERCETĂRI ÎN MEDICINA DE ÎNALTA PERFORMANȚĂ

FIZIOLOGIE

NOTE DE CURS PENTRU STUDENȚII COLEGIILOR MEDICALE



CISMAŞ-PRUTEANU PETRIŞOR
MATEI DANIELA
ZAHA DANA
NEGREAN RODICA
POP ALINA

ORADEA
1/1/2010



UNIVERSITATEA DIN ORADEA
FACULTATEA DE MEDICINĂ ŞI FARMACIE
CENTRUL DE CERCETĂRI ÎN MEDICINA DE ÎNALTA PERFORMANȚĂ

FIZIOLOGIE

NOTE DE CURS PENTRU STUDENȚII COLEGIILOR MEDICALE

CISMAŞ-PRUTEANU PETRIŞOR- coord.
MATEI DANIELA
ZAHA DANA
NEGREAN RODICA
POP ALINA

ORADEA

2010

CUPRINS

1. ORGANIZAREA MORFOFUNCȚIONALĂ A MATERIEI VII

Motto : ″Unul din principiile fundamentale ale vieții
este organizarea″ . (A. Szent - Gyorgyi).

1.1. STRUCTURĂ – FUNCȚIE

Între structură şi funcție relația este indisolubilă şi interdependentă. Dacă structura înseamnă mod de organizare a celulelor, țesuturilor, organelor şi apoi a organismului, funcția presupune modalitățile de realizare a activității diferitelor structuri; structura asigură suportul material al funcției, iar funcția, manifestarea structurii.

În acelaşi timp însă putem considera structura vie ca un rezultat funcțional, pentru ca ea există numai în condițiile atributului funcțional esențial, care este metabolismul, iar viața "funcția vie" nu există decât în măsura în care structura o menține. Ca urmare şi firesc, fiecărei structuri vii îi corespunde o anumită funcție, iar schimbarea structurii induce modificarea funcției, dar şi modificări funcționale determină remanieri structurale adecvate.

Structura vie reprezintă acel nivel de organizare a materiei în care proteinele dețin rolul principal şi acel mod de existență (o mişcare proprie- mişcare biologică), viața, supusă permanent şi constant unei tendințe către o uniformizare termodinamică, căreia i se opun procesele specific vitale.

Pentru a menține starea şi individualitatea organismului față de forțele ambiante, care tind s-o uniformizeze cu mediul vecin în care există, viața necesită un continuu consum de energie. Prin urmare procesele energogenetice realizate pe seama substanțelor şi energiei din mediu stau la baza conservării şi multiplicării (refacerii) structurii pe calea organizării şi autoreglării funcțiilor, realizând tendința generală de micşorare a entropiei.

1.1.1. Definirea vieții. Sisteme vii

Cel puțin pentru formele primitive ,VIAȚA se poate define prin proprietățile:

- *metabolism*- transformarea substanțelor exogene în molecule ale organismului viu.
- *creştere*- înglobarea de molecule specifice, cu creşterea greutății şi volumului.

- *diviziunea*- organismului părinte în organisme descendente, când greutatea (volumul) depăşeşte un prag
- *ereditate/variabilitate*- transmiterea aproape exactă a caracterelor părintelui către descendenți şi care asigură baza capacității de adaptare la mediu.

Organismele primitive pot fi considerate ca automate, autoreproducătoare. Cel mai simplu exemplu îl constituie *celula procariotă,* bacteriile. *Virusurile* sunt considerate gene sau grupe de gene autonomizate, care se replică independent într-o celula vie, folosindu-se de metabolismul şi aparatul enzimatic al acesteia şi nu au metabolism propriu. *Prionii*, agenți cauzali ai unor boli neurode-generative, sunt proteine din sistemul nervos central, dar cu o conformație fiziologică activă nu dintre cele mai stabile şi care au proprietăți autocatalitice pentru transformarea conformației active într-una stabilă. Din aceste motive, virusurile şi prionii nu se încadrează în definiția de mai sus pentru materia vie. Celulele eucariote sunt automate, autoreproducătoare, părți componente ale organismului pluricelular, mai mari şi complexe ($V=10^{-9}cm^3$, diametrul=10^5A) decât procariotele şi se supun mecanismelor de reglaj, care limitează chiar propria capacitate de diviziune. Caracteristic materiei vii (sisteme vii) menționăm faptul că procesele sunt subordonate funcțiilor specifice ale organismului viu (celulei). În acest sens , în celulă, majoritatea reacțiilor au loc la aproximativ 300K (37^oC) şi pH=7, fiind extrem de lente, prin enzime- catalizatori specifici, având loc cu viteză observabilă numai reacțiile utile funcționării celulei. În general, reacțiile chimice şi procesele de difuzie şi transport sunt controlate de legile termodinamicii şi ale cineticii chimice.

Sunt posibile numai procesele care tind spre starea de echilibru termodinamic (adică scăderea entalpiei libere Gibbs delta G<0). La echilibru există un minimum local al G-sistem (entalpie liberă Gibbs). Fenomenele din sistemele vii au loc în anumite intervale de timp ″timpul biologic″. Dacă durata ajungerii la echilibru al unui proces, *timpul de relaxare* (-), este foarte lungă (-)>>t biol, practic procesul nu are loc, ci au loc alte procese mai rapide, care duc la un minimum (local) diferit, cu G-sistem mai puțin scăzut. Procesele suficient de rapide sunt *controlate termodinamic*, cele relativ lente sunt *controlate cinetic.*

Sistemele vii sunt extrem de complexe. Lanțul de procese se poate ramifica. Produşii unui proces pot accelera (feed-back pozitiv) sau inhiba (feed-back negativ) un proces anterior de pe acelaşi lanț sau de pe un lanț diferit. Pot interveni procese (cascade) de amplificare; de exemplu transcripția unei gene cu formarea unui număr mare de molecule de mARN, în cursul ciclului celular.

Reacțiile chimice sunt în foarte multe cazuri *catalizate de enzime.* Enzimele prezintă un înalt grad de *specificitate*: o anumită enzimă catalizează un anumit tip de reacții ale unui anumit tip de moleculă (sau ale unei clase de molecule cu o anumită constelație de atomi) nu şi a altor molecule (clase de molecule) existente în celulă. Specificitatea se extinde şi la alte procese, de exemplu: o enzimă poate fi reglată (activată sau inhibată) de o anumită moleculă care există în celulă.

Aceste interacțiuni între procese şi lanțuri de procese duc la fenomenele caracteristice ale reglajului celular. Unele fenomene pot fi reproduse şi în sisteme fizico-chimice, mult mai simple. Este vorba despre *starea staționară - sistem deschis*, în care au loc schimburi nete (macroscopice) de substanțe cu exteriorul şi se consumă energie, dar concentrațiile componentelor sistemului rânâm constante în timp sau *reacții oscilante,* când concentrațiile unor componente din sistem oscilează (suferă schimbări în timp). Procesele de difuzie pot duce şi la modificări periodice în spațiu ale acestor concentrații.

Celula prezintă un sistem heterogen şi multicompartimental, creând posibilităţi suplimentare de apariţie a unor fenomene calitativ noi în raport cu sisteme mai simple, modele *in vitro.*

O caracteristică importantă a reglajului în celula vie este aşa-numita "dogmă centrală a biologiei moleculare":

DNA Transcripţie→ mRNA Translaţie→ Proteine → Reacţii chimice
Replicare (Enzime) Transport activ

Transcripţia unei gene şi translaţia unui mARN sunt procese (cascade) de amplificare. Se adaugă şi o a treia cascadă de amplificare, anume reacţiile chimice şi procesele de transport activ, catalizate de moleculele de enzimă rezultate din primele două cascade şi intervenţia a o serie de feedback-uri. Sunt implicate baterii de enzime, reglaj prin proteine şi micromolecule care suferă şi procese de degradare şi ele, catalizate enzimatic. De mare ajutor în înţelegerea globală a acestor procese îl constituie *principiul evolutiv*: procesele şi sistemele de reglaj dintr-un ansamblu biologic rezultă în creşterea gradului de complexitate a proceselor existente în sisteme mai simple pe scară evolutivă, ceea ce conduce la *adaptarea sistemului biologic* pentru efectuarea unor procese importante în vederea supravieţuirii şi reproducerii. Pentru aceasta procesele şi sistemele de reglaj trebuie să prezinte o fiabilitate cât mai bună şi să fie cât mai economicoase din punct de vedere al numărului de proteine implicate şi al randamentului energetic.

1.1.2. BIOMACROMOLECULE: STRUCTURĂ- FUNCȚIE BIOLOGICĂ

Funcţia biologică a biomacromoleculelor este puternic dependentă de *structura lor spaţială* (conformaţia). În mod practic numai conformaţia nativă posedă o anumită funcţie biologică (ex: activitatea enzimatică). Aceste biomacromolecule sunt: proteinele, acizii nucleici (ADN, ARN), polizaharidele. În condiţiile mediului intracelular, structura spaţială a biomacromole-culelor (mai ales a proteinelor) este determinată de structura primară a genei care codifică proteina respectivă. Se vorbeşte de:

- *structură primară* - în sensul secvenţei resturilor monomere în biomacromoleculă (ex : secvenţa aminoacizilor în lanţul polipeptidic)
- *structură secundară* - se referă la relaţiile spaţiale între resturi monomere vecine, apropiate din punct de vedere al structurii primare
- *structura terţiară şi cuartenară* - se referă la forma spaţială a întregii biomacromolecule sau a complexului de biomacromolecule

Se mai poate vorbi de o structură a nivelurilor superioare de organizare (ex : ribozomii, formaţi din câteva zeci de molecule de proteine şi ARN) sau de *ansamblurile membranare,* de regulă formate din aproximativ 50% proteine şi 50% fosfolipide, la care se adaugă proporţii variate de polizaharide, colesterol şi având în mare măsură structura unor cristale lichide bidimensionale şi care permit difuzia bidimensională (pe suprafaţa membranei) a moleculelor şi biomacromoleculelor aşezate pe suprafaţa membranei, cât şi a celor care trec de o parte şi de alta a membranei.

1.1.3. STRUCTURA PROTEINELOR

Structura spațială globală clasifică proteinele după raportul axelor principale în:

- proteine globulare- lungime/lățime apropiată de 1 (de regulă 3-4). Exemplu: insulina, proteinele plasmatice, globulinele, enzimele.
- proteine fibrilare- lungime/lățime >10 (keratina, miozina, colagenul, fibrina).

Compoziția clasifică proteinele în:

- proteine simple: conțin numai aminoacizi.
- proteine complexe: conțin şi vitamine, lipide, zaharide.

Proteinele sunt de fapt polipeptide (monomere sau homo/hetero- di şi tetramere) cu greutăţi moleculare mari (M> 8000-10000 D). .Monomerii proteinelor sunt aminoacizi. Numai peptidele sunt formate din minimum doi aminoacizi, legați prin legatură peptidică, de regulă în conformație trans. Direcția convențională de numerotare a amonoacizilor este de la capatul N-terminal spre capatul C-terminal.

În asamblarea proteinelor sunt implicate mai multe tipuri de forțe:

- *legăturile covalente* peptidice , rigide şi parțial duble, determină structura primară, iar cele disulfidice (-S-S-) intervin în structura terțiară şi cuaternară
- *punțile de hidrogen*: intralanț uneori şi interlanț sunt importante pentru structura secundară
- *interacțiunile hidrofobe şi cele electrostatice* între catenele aminoacide laterale, R, sunt importante în special pentru structura terțiară şi cuaternară

În ceea ce priveşte structura spațială , discernerea unei structuri de proteină globulară de cea de proteină fibrilară constituie un prim pas. Pentru aceasta sunt determinaţi doi parametri:

- hidrofobicitatea catenelor laterale R
- sarcina electrică (la pH=7) a acestor catene.

În proteinele globulare, majoritatea catenelor R hidrofobe se află în interiorul globulei (formează ″picatura de ulei ″), fiind scoase din contactul direct cu moleculele de apă înconjuratoare. Catenele R hidrofile sau încărcate electric sunt aşezate pe suprafața exterioară. Un raport între suma hidrofobicității catenelor R şi a valorilor absolute a sarcinii crescut, va favoriza o structură globulară, iar unul scăzut, o structură fibrilară. Regiunile puternic hidrofile se află pe suprafața proteinelor, formând majoritatea determinanților antigenici ai proteinelor.

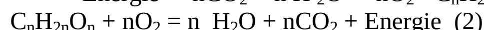
1.1.4. ENERGOGENEZA. ENERGIA BIOLOGIC UTILIZABILĂ ATP ŞI ROLUL SĂU ÎN METABOLISM ŞI ÎN FUNCȚIILE CELULEI

<u>Motto:</u> ″ ATP moneda energetică a celulei″

În legatură cu bazele oxidării biologice, Albert Szent-Gyorgyi, formula în 1937 urmatoarele: ″Orice activitate a celulei necesită un consum, iar moneda organismelor vii, în care celula trebuie să plătească este energia. Dacă n-ar exista energie în stare liberă n-ar exista nici viața. Cele două reacții fundamentale care caracterizează viața sunt:



$$\text{Energie} + nCO_2 + n\,H_2O = nO_2 + C_nH_{2n}O_n \quad (1)$$



$$C_nH_{2n}O_n + nO_2 = n\,H_2O + nCO_2 + \text{Energie} \quad (2)$$

Reacția (2) este inversarea celei dintâi. Dintre cele două, prima se petrece numai în celulele cu clorofilă, iar a doua are loc şi în celulele animale ″.

Desigur, în cadrul proceselor metabolice reacțiile exergonice şi endergonice (reacții redox) sunt cuplate, dar energia eliberată în urma oxidării nu poate fi folosită decât dacă este mai mare față de aceea a reacției consumatoare de energie (endergonică), diferența apărând sub formă de caldură. Înțelegerea faptului că oxidarea biologică nu are ca scop pur şi simplu eliberarea energiei, ci eliberarea ei în aşa fel încât să poată fi transferată la nivelul proceselor endergonice, este legată de numele lui H. Wieland şi constituie una din marile descoperiri ale biochimiei moderne. El a intuit că de fapt ″ oxidarea moleculei nutrititive constă în desprinderea atomului de hidrogen de pe acastă moleculă″, care devine astfel ″donor de hidrogen ″.

În general randamentul proceselor fiziologice este în medie de 25-30% (față de aproximativ 65% al oxidației bilogice), ceea ce înseamnă că 70-75% din energia reacțiilor apare sub formă de căldură. În sistemele biologice, transferul de energie are loc prin sinteza unui compus care ″înmagazinează″ energie, formând legături macroergice(~E), energie acumulată şi uşor transferabilă proceselor endergonice; numai sub această formă, energia este biologic utilizabilă ! , iar compusul macroergic poate acumula energia provenită de la un număr mare de reacții exergonice şi o poate transfera oricărei activități vitale.

Între compuşii macroergici se disting în special fosfații macroergici de tipul:

- *nucleotid fosfaților*: - adenozin trifosfatul (ATP)
  - citidin trifosfatul (CTP)
  - guanozin trifosfatul (GTP)
- *creatin fosfatul* (CP), *fosfoenol piruvatul*
- *acetil-coenzima A* (compus macroergic având sulf bivalent de acil tioester)

Cea mai mare parte a compuşilor macroergici sunt intermediari în formarea ATP-ului, principalul constituient al ″acumulatorului fosfatic de energie″. ATP-ul rezultă din fosforilarea ADP-ului în cursul oxidării biologice, cu precădere în mitocondrii (Figura nr. 1.1), proces de dehidrogenare şi transfer al 2H pe O_2. Coloana vertebrală a energogenezei este metabolismul glucozei, eliberându-se 680Kcal/mol energie, concretizată într-un bilanț de 38 ATP/molecula glucoză: 2 ATP în timpul glicolizei, 2 ATP în timpul ciclului citric (Krebs) şi 34 ATP în timpul fosforilării oxidative (evenimentul central al metabolismului-Albert Szent Gyorgyi-1960).

ATP este un nucleotid compus din adenină (bază azotată), riboză (pentoza), trei radicali fosfat, din care doi sunt conectați la molecula prin două legături fosfat macroergice (~).

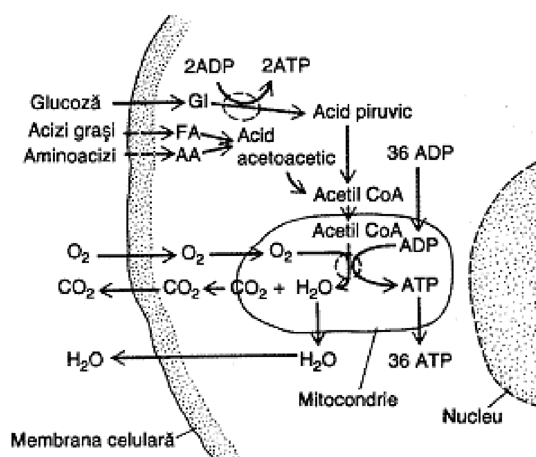
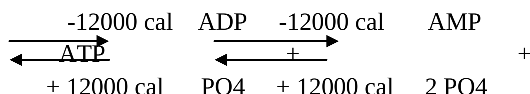


Figura nr. 1.1. Formarea adenozin trifosfatului (ATP) în celulă, care evidențiază că cea mai mare parte a ATP-ului se formează în mitocondrii. (după A.C.Guyton).

În condițiile fizice ale organismului fiecare legatură (~) conține aproximativ 12000cal/mol ATP (în condiții standard numai 7300 calorii), mai mult decât oricare alte legături moleculare din organism. Legătura (~) este foarte labilă (putându-se desface instantaneu) și reversibilă, cu un turn over de cel mult câteva minute:



Cea mai mare cantitate de ATP celular se formează în mitocondrii, dar se găsește peste tot, în citoplasma și nucleoplasma tuturor celulelor, fiind un compus intermediar cu capacitatea de a intra în numeroase reacții cuplate: toate mecanismele fiziologice esențiale care necesită energie pentru a putea avea loc, obțin această energie direct de la ATP sau alți compuși macroergici. La rândul lor principiile alimentare: glucide, lipide, proteine, aduse în stadiul penetrabilității în celulă, respectiv: glucoza, acizii grași, aminoacizii, sunt oxidate gradat în celulă, iar energia eliberată se utilizează pentru resinteza ATP-ului, asigurând menținerea unui aport permanent al acestei substanțe. Ca urmare, ATP este un excelent ″agent de legatură″ (″moneda de schimb″) pentru transferul de energie între principiile alimentare și sistemele funcționale celulare.

Cât privește rolul ATP, acesta este folosit pentru promovarea oricărei funcții celulare majore:

- transport activ prin membrană
- biosinteza unor substanțe ale componentelor celulare importante
- lucru mecanic: cea mai mare parte referindu-se la energia necesară contracției musculare

Deși de câteva ori mai abundentă decât ATP-ul, cel puțin în mușchi, FOSFOCREATINA (CP), depozitara de legături fosfatmacroergice nu poate activa ca agent de legatură pentru transferul de energie între principiile alimentare şi sistemele funcționale celulare, putând transfera energie prin schimb cu ATP-ul.

Deoarece(~) din CP conține 13000 calorii, față de 12000 calorii în ATP, reacția între CP şi ATP din celulă se desfăşoară mult în favoarea ATP-ului. De aceea , când se utilizează cele mai mici cantități de ATP, în celule este preluată energia din CP pentru refacerea ATP-ului la valoarea sa maximă, până la epuizarea CP (″componenta tampon″).

1.1.5. SPECIILE REACTIVE ALE OXIGENULUI (RADICALII LIBERI AI OXIGENULUI). ANTIOXIDANȚII (SCAVENGERII)

Radicalii liberi se definesc ca molecule sau fragmente moleculare, ce conțin unul sau mai mulți electroni impari, conferindu-le o mare reactivitate chimică.

Radicalii liberi ai O_2 sunt : oxigenul singlet ($1O_2$), superoxidul (O_2^-) şi peroxidul(O2²-). Reacționând cu apa prin extragere de proton, formează specii reactive- radicali liberi protonați: superoxidul hidrogenat ($HO_2^{\cdot}$), apa oxigenată (H_2O_2) şi hidroxilul ($OH^{\cdot}$). Radicalii liberi şi derivații lor protonați denumesc uzual *speciile reactive ale oxigenului.*

Sursele radicalilor liberi sunt :

- procesele de oxireducere (generează radicali liberi cu o durată de viață de ordinul miimilor de secundă)
- acizii nucleici la impactul cu radiațiile ionizante sau ultraviolete, care determină ruperea unor legături chimice la nivelul bazelor azotate, mai ales pirimidinice
- acțiunea enzimelor oxidante (xantinoxidaza, monoaminoxidaza), cu rol important la nivelul fagocitelor, în distrugerea componentelor fagocitate

Veriga finală a activării oxigenului o constituie peroxizii şi produşii lor de descompunere, fiind şi cei mai stabili. Exemplificăm cu lipofucsina, implicată în fenomenul de îmbătrânire a neuronilor. Normal în celulă se stabileşte un echilibru între prooxidanți şi antioxodanți (scavengeri), capabili să influențeze evoluția unei reacții chimice, prin capacitatea lor de a se combina cu radicalii liberi.

Scavengerii se pot clasifica în :

- Enzimatici :- superoxiddismutaza (SOD cel mai important), care transformă superoxidul (oxidant puternic), în apă oxigenată (oxidant mai slab)
  - glutation peroxidaza şi glutation transferaza
- Neezimatici :- tripletul glutation (L- glutamil-L- cisteinil- glicocol), sub formă redusă (GSH),
  capabil de a se oxida (GSSG),(cel mai important !)
  - vitamina E (α tocoferolul) – cel mai important antioxidant liposolubil, cu rol în păstrarea integrității membranelor
  - acidul ascorbic (vitamina C)
  - carotenoizii şi vitamina A
  - histidina şi taurina captează radicalii liberi şi complexează ioni metalici peroxidanți (Fe, Cu, Co, Cd)
  - oligoelemente : Se, Zn, Cr

1.2.FIZIOLOGIA MEMBRANEI CELULARE (PLASMALEMA)

O definiție a membranei celulare - complex molecular lipoproteic, care delimitează celula :

,,Organul care mediază şi controlează interacțiunile celulei cu toate componentele mediului, fie molecule mici, molecule mari sau alte celule" (Palade, Urquhart-1981).

1.2.1. Tipuri morfofuncționale de biomembrane :

- plasmalema
- membranele organitelor celulare
- membrane specializate(sinaptice, mielinice)
- membrane tisulare de natură epitelială (endoteliul capilar, alveolar, mucoasa digestivă, epiteliul renal) .

1.2.2. Funcții fundamentale :

- delimitare fizico-chimică a mediului intracelular/extracelular
- asigură distribuția asimetrică a componentelor ionice prin: permeabilitatea selectivă şi transportul activ
- transfer de informație prin: hormoni, alte substanțe bilogic active, medicament
- rol de apărare şi secreție prin : fagocitoză , endocitoză, exocitoză
- rol în recunoaşterea intercelulară şi apărarea imunitară
- reglarea şi limitarea creşterii organelor
- roluri metabolice intracelulare (conversia chimiostatică a energiei în ATP)
- adezivitatea şi relațiile intercelulare
- participarea la desfăşurea mecanismelor etiopatogenice ale unor afecțiuni

1.2.3. Compoziția chimică şi structura moleculară a membranelor celulare

LIPIDELE MEMBRANARE } În părți egale
PROTEINELE MEMBRANARE
GLUCIDELE MEMBRANARE (glicoproteine şi glicolipide).

1.2.4. Schimburi de substanțe prin membranele celulare

1.2.4.1. Transportul micromolecular pasiv

Se referă la modul în care apa şi substanţele hidrosolubile pot traversa membrana în condiţiile caracterului hidrofob al matricei lipidice membranare, fără consum de energie.

Există trei categorii de structuri membranare cu rol în transportul pasiv al moleculelor hidrosolubile:

- canalele ionice
- transportorii
- ionoforii.

Forme de transport prin membrane

I. SISTEME DE MICROTRANSFER (permeație moleculară continuă)

A. Sisteme de transport pasiv:

1.Osmoza

2. Difuziunea simplă

3. Difuziune facilitată

4. Echilibrul Donnan

5. Codifuziunea (difuziunea cuplată)

B. Sisteme de transport activ:

1. Pompe active pentru electroliți şi neelectroliți

2. Contratransport si cotransport

3. Microfagocitoza

II. SISTEME DE MACROTRANSFER:

A. Endocitoza:

1. Pinocitoza : a) macropinocitoza
b) micropinocitoza

2. Fagocitoza

B. Exocitoza

C. Transcitoza

1.2.4.2. Sisteme de transport activ

Se referă la transportul transmembranar al unor substanţe împotriva gradientelor fizice şi menţinerea unor inegalităţi de concentraţie ionică , ce se explică prin existenţa unor mecanisme de transport activ (pompe).

Aceste mecanisme realizate cu consum de energie metabolică intervin, fie accelerând deplasarea în sensul unui gradient, fie diminuând sau suprimând gradientele electrochimice.

Ca atare mecanismele de transport activ intervin continuu sau episodic în deplasarea transmembranară a numeroşi ioni şi molecule: H^+, Ca^{++}, aminoacizi, glucide, etc.

Între cele mai bine cunoscute şi studiate modele de transport activ este *pompa de* Na^+-K^+ prezentă în quasitotalitatea celulelor, cu următoarele caracteristici:

- modul cuplajului celor două transporturi: într-un mediu extracelular fără K^+, transportul de Na^+ spre exterior dimininuă cu 30 %
- asimetria: pentru fiecare trei ioni de Na^+ scoşi din celulă sunt introduşi 2 ioni de K^+; în unele celule raportul poate fi 3/1 sau 2/1
- pompa poate fi blocată specific de glicozizii cardiotonici (digitalici), în primul rând de ouabaină (strofantina G)
- energia utilizată de pompă provine din conversia ATP sub acțiunea unei ATP-aze de Na^+-K^+, situată în membrană; o moleculă de ATP asigură transportul a 3 ioni de Na^+

Modalitatea precisă în care funcționează transportul nu este deocamdată cunoscută.

Forme particulare de transport activ transmembranar ar fi: *contratransportul,* conceput ca schimbul egal al aceleaşi specii ionice intra şi extracelular şi *cotransportul,* ce se referă la transportul simultan a doi ioni diferiți în acelaşi sens.

1.2.5. Dinamica funcționlă a membranelor celulare

O anumită fluiditate a membranelor celulare, precum şi variabilitatea legăturilor ce se pot stabili între diversele sale componente conferă posibilitatea efectuării unor deplasări ale acestor componente cât şi mişcări ale membranei în întregime.

1.2.5.1. Mobilitatea unor componente membranare

Fenomenul este de obicei legat de starea funcțională a celulei sau a unor componente celulare.In acest mod au loc: activitatea transportorilor, închiderea sau deschiderea unor canale specifice, deplasarea laterală şi conglomerarea unor proteine receptoare etc., mişcări controlate biochimic prin variații de fluiditate ale membranei, fosforilări, modificarea (contracția) elementelor citoscheletice.

Pe de altă parte numeroase proteine membranare suferă adevarate cicluri, care începând cu sinteza la nivel de citoplasmă , continuă cu inserția în membrană în vederea indeplinirii rolului funcțional şi/sau structural, urmată de reincluderea în citoplasmă şi degradare.

1.2.5.2. Forme ale motilității membranelor celulare

Prin diferite forme ale motilitatii sale , membrana participă la fenomenele de: macrotransfer (endocitoza, exocitoza), de efervescență şi locomoție celulară.

Endocitoza:

- *fagocitoza*, funcție caracteristică leucocitelor şi macrofagelor, dar o întâlnim şi la alte specii celulare.
- *macropinocitoza*: membrana emite o lamă ectoplasmică sau realizează o invaginare tubuliformă care permite captarea unei picături de lichid.
- *micropinocitoza*: prin invaginarea membranei se realizează un tubul care prin strangulare formează microvacuole.

Exocitoza: evacuarea continuă sau discontinuă a unor compuşi celulari, a granulelor sau veziculelor de secreție (celule exo şi endocrine), a produșilor de catabolism, mediatorul conținut în veziculele sinaptice. De regulă fenomenul este calciu dependent.

Mişcările de efervescență: presupun emiterea unor proeminențe buloase (diametrul = 2-10 µm), care persistă 20-60 secunde şi apar în zonele în care presiunea osmotică intracelulară devine scazută: de exemplu în timpul mitozei.

Mişcările de locomoţie: se realizează prin pseudopode şi membrane ondulante (expansiuni) fine lamelare.

1.3. MEMBRANA CELULARĂ ŞI INFORMAȚIA BIOLOGICĂ

1.3.1. INFORMATIA MOLECULARĂ

Organismul uman este un sistem deschis care primeşte din mediul înconjurător substanțele, energia şi informațiile. Reglarea funcțională a sistemelor, organelor şi țesuturilor sale, au la bază mecanisme moleculare reprezentate în principiu, de transformare a informației extracelulare într-o activitate celulară modificată , de răspuns şi ca atare este firesc ca evenimentul molecular declanşator să fie localizat la nivelul interfeței mediu-celulă, adică în *membranele celulare.*

Coordonarea activității celulare în vederea unor acțiuni subordonate unui anumit scop adaptativ se realizează în imensa majoritate a cazurilor, prin intermediul unor semnale chimice, informația moleculară înscrisă în structura spațială, capabilă de a fi recunoscută de nişte receptori specifici. Aceste semnale sunt reperzentate de substanțe, care produse în anumite celule, mai mult sau mai puțin specializate, ajung în mediul extracelular, de unde îşi exercită acțiunea asupra altor grupuri celulare. Prin recunoaşterea informației, celulele țintă îndeplinesc o anumită acțiune, care nu este nici impusă şi nu este nici măcar înscrisă în structura mesajului, ci în modul de organizare a celulei (ex: aceeași moleculă de noradrenalină va putea fi recunoscută de o celulă cu receptori alfa, care va produce vasoconstricție şi bronhoconstricție sau de o celulă cu receptori beta, care va produce vasodilatație şi bronhodilatație).

1.3.2. SUBSTANȚE SEMNAL PURTĂTOARE DE INFORMAȚIE BIOLOGICĂ. TIPURI DE RĂSPUNSURI CELULARE

Substanțele semnal, purtătoare de informație biologică (substanțele biologic active), factori hormonali sau hormoni (în sensul general al cuvântului), constituie ansamblul *sistemului mesagerilor primari (mesageri I)*: *hormonii clasici* (produşi de anumite organe endocrine specializate, care intrând în circulația generală, pot acționa la distanțe mari), *neurotransmitatorii* (mediatori): acetilcolina, noradrenalina, dopamina, etc., care se eliberează la nivelul sinapselor,

asigurând local transmiterea influxului nervos*; hormonii locali* (histamina, plasmakinine, factori de creştere, etc.), care eliberați în numeroase țesuturi acționează predominant local, asigurând homeostazia sau reacția țesutului şi organului respectiv.

O funcție comună a hormonilor este acțiunea asupra receptorilor specifici, de obicei macromolecule proteice sau glicoproteice, care exercită exclusiv două funcții:

- recunoaşterea moleculei de hormon (efectori) din numeroasele substanțe extracelulare şi realizarea unei interacțiuni reversibile cu acea moleculă (reacția primară).
- declanşarea, ca o consecință a reacției primare a unei reacții secundare, care printr-o suită de etape ulterioare realizează răspunsul celular specific stimulului hormonal.

Exemplificând cu hormonul antidiuretic (favorizează reabsorbția apei la nivel renal), acesta este un octapeptid, care transportă o informație moleculară, capabilă de a fi recunoscută de nişte receptori specifici aflați la nivelul unor celule ale tubilor renali. 10 U/ml determină reabsorbția a peste 20 litri apă/24ore, activitate extrem de intensă, dar nu prin substanța şi energia pe care le aduc, ci prin informația moleculară, care nu face decât să declanşeze procese ce se desfaşoară pe seama energeticii celulelor renale. Orice tulburare a secreției de hormon antidiuretic va priva de fapt emiterea unei informații moleculare necesare unuia din mecanismele de reglare a volemiei.

Dacă în organism liganzii naturali ai receptorilor (AGONIŞTII) declanşează atât reacția primară cât şi pe cea secundară, există substanțe de sinteză ce pot fi recunoscute de receptori, declanşând reacția primară, nu determină reacțiile secundare de răspuns celular, în acelaşi timp împiedică accesul agoniştilor la receptori, de aceea se numesc ANTAGONIŞTI COMPETITIVI sau agenți blocanți. Între cele două extreme , agonişti-antagonişti, un spectru larg de substanțe declanşează răspunsuri de intensitate redusă (agonişti-antagonişti parțiali).

Situsul de combinare al receptorului este regiunea moleculei receptor, care intră în contact direct cu molecula ligand. Specificitatea interacției receptor-efector constă în aceea că receptorul leagă (este activat de) numai molecula efectorului natural nu şi de alte molecule din organism cu care vine în contact.

Localizarea receptorilor şi timpul de declanşare reprezintă criteriul care împarte reacțiile hormonale specifice în cel puțin trei tipuri (Figura nr.3.1.):

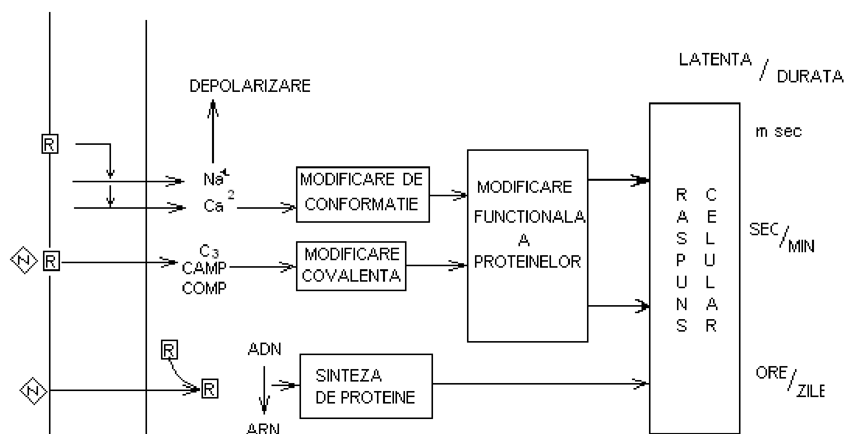


Figura nr 1.3.1. Tipuri de răspunsuri celulare la acțiunea hormonilor (după I. Hăulică).

1. Reacții de ordinul milisecundelor, caracteristice neuromediatorilor sinaptici, care acționând asupra receptorilor membranari postsinaptici, modifică permeabilitatea de membrană şi determină un potențial de acțiune la acest nivel.

2. Reacții de ordinul secundelor, care ating un maximum în interval de câteva minute. Receptorii sunt loclizați membranar, dar procesul presupune producerea unui mesager intracelular (al doilea mesager II), care determină realizarea acțiunii celulare a semnalului hormonal extracelular (I-ul mesager).

Acțiunea mesagerilor secunzi se realizează în principal, prin creşterea fosforilărilor proteice, modificarea funcțională astfel indusă, ar determina relativ rapid răspunsul celular.

3. *Reacții de declanşare tardivă (de ordinul orelor)*, în care receptorii sunt localizați intracelular, factorul hormonal (liposolubil): hormonii steroizi, corticosuprarenali, sexuali, traversează membrana celulară şi acționează asupra unor receptori citoplasmatici. Complexul hormon-receptor va trece în nucleu, unde declanşează transcripția specifică a ADN şi mARN, urmată de o sinteză sporită de proteine specifice, ce determină în final răspunsul celular. În cazul hormonilor tiroidieni , receptorii se pare că sunt localizați pe nucleu.

Procesele din celulă pot fi considerate în genere că pornesc în urma interacției dintre efector (mesager chimic, ligand, L) cu un receptor biologic. Exemple: un hormon steroid (efector) se combină cu un anumit factor de transcriere (receptor) ducând la activarea transcripției unei gene de sinteză; sau un metabolit (efector) este transformat sub acțiunea catalitică a unei enzime (receptor) în altă moleculă, în cursul unui lanț de reacții metabolice.

De regulă, interacțiunea receptor (R)-efector (Li) poate fi considerată ca un echilibru chimic, care duce la un complex Ci, iar procesul celular pornit, activitatea biologică Ai, este proporțională cu fracțiunea din receptor transformată în complex (R+Li<—>Ci), iar gradul de transformare al receptorului Ri în forma biologic activă Ci, depinde de concentrația efectorului Li.

1.3.3. SPECIFICITATEA DE INTERACȚIE

SPECIFICITATEA interacțiilor biologice se referă la faptul că dintr-un număr mare de molecule (în general, de masă moleculară similară cu efectorul) existente în celulă, în sistemul biologic, numai efectorul corect se combină cu receptorul sau un efector se combină numai cu un anumit receptor R , nu şi cu alți receptori, din mediul biologic.

În acelaşi timp, specificitatea interacțiilor biologice nu este absolută. Spre exemplu, o anumită enzimă, pe lângă catalizarea trransformării substratului ei natural, va cataliza cu viteză redusă transformarea unei molecule similare.

Specificitatea se bazează pe o *afinitate* mai mare a efectorului corect, pentru receptor, decât a celorlalte molecule similare din sistem. Ea reclamă şi *situsuri de combinare* (regiuni în contact între efectorul corect şi receptor) suficient de mari. Situsul de combinare al receptorului trebuie să fie suficient de mare, pentru ca să fie mică probabilitatea ca întâmplător acesta să ″palpeze″ pe o moleculă de efector falsă , o constelație atomică identică cu situsul de combinare al efectorului.

Afinitatea receptor-efector este o problemă de potrivire sterică şi din punctul de vedere al forțelor intermoleculare între situsurile de combinare ale celor doi parteneri, afinitatea maximă se obține în cazul unor structuri "complementare"- potrivire sterică "cheie-lacăt", plus juxtapunerea zonelor hidrofobe ale celor doi parteneri, iar în cazul atomilor (grupelor) cu sarcină electrică marcată (respectiv, caracter donor sau acceptor de H^+ în punți de hidrogen) - juxtapunere de atomi de semn contrar.

De asemanea, efectorul "ideal", coplementar cu receptorul, trebuie să sufere o cât mai mică reducere a libertății de mişcare internă, la combinarea cu receptorul (situsul de combinare al receptorului, referindu-se la receptorul în conformația sa biologic activă, care adesea nu este în conformația de cea mai joasă energie.

În domeniul creşterii fiabilității sistemelor biologice este cel al selecției în etape - *reglaj în cascadă (sau kinetic proofreading)* complexele receptor efector corecte şi cele false, înainte de a produce un răspuns biologic corect, respectiv fals, sunt supuse unui ″control ″, cele false fiind degradate enzimatic, atât formarea complexului, cât şi controlul având o probabilitate de eroare.

Exemplificând cu transcripția şi replicarea ADN, precizia necesară la *replicare* se poate deduce din considerentul că genomul progenitură trebuie să fie identic, în majoritatea cazurilor, cu genomul părinte, în peste 50% din replicări, iar precizia necesară la *transcripție* necesită ca proteina codificată să aibă majoritar structura primară corectă, adică nici un rest aminoacidic fals.

1.3.4. SISTEME CU GRAD ÎNALT DE SPECIFICITATE

Există sisteme biologice, cum ar fi cel al interacției antigen-anticorp, când receptorul trebuie să recunoască un ligand corect, aflat uneori la o concentrație mică, între un număr mare de liganzi falşi, la concentrații uneori mari. Exemplu: un anticorp (Atc) trebuie să recunoască un antigen (Atg) bacterian, dar nici unul din antigenii (determinanții antigenici) corespunzători structurilor propriului organism; probabilitatea de eroare (de recunoaştere falsă) va fi raportul dintre concentraţia complecşilor falşi per concentraţia totală, în care predomină complexul corect.

Liganzii sunt adesea oligopeptide. Dacă ligandul corect este "complementar" cu situsul receptorului, scăderea afinității ligandului fals va apărea prin substituții aminoacide în ligandul fals, în raport cu cel corect. Dacă diferența de afinitate cerută de precizia procesului de recunoaştere este mare, o singură substituție (în raport cu ligandul corect) nu va scădea, de regulă în suficientă masură afinitatea.

1.3.5. RECEPTOR BIOLOGIC

La sfârşitul secolului XIX - J. LANGLEY, a introdus noțiunea de *receptor,* definind o structură care recunoaşte şi leagă specific un ligand potrivit. Delimitarea corectă a termenului o face însă H. DALE în 1914, când descrie existența a două subtipuri de receptori colinergici (AchR): *muscarinici*, în sinapsele sistemului nervos vegetativ, activați de muscarină şi antagonizați de atropină şi *nicotinici*, la nivelul joncțiunii neuromusculare, stimulați de nicotină şi antagonizați de curara.

O împărțire asemănătoare s-a facut pentru receptorii adrenergici (alfa, beta), pe baza acțiunii adrenalinei şi noradrenalinei. Între timp s-au descoperit şi izolat diferiți alți receptori pentru cele mai variate *semnale extracelulare*: hormoni, factori de creştere, lumină, stimuli odorifici şi indiferent de localizarea lor (pe membrana plasmatică, în citosol sau nucleu) sau de mecanismul prin care sunt diversificați (procesare alternativă a mARN, editarea mARN, modificări posttranslaționale), ideea de specificitate este centrală conceptului de *receptor biologic* (motivul principal pentru care receptorii nu se "încurcă" în acțiunile lor). În plus majoritatea sistemelor de recepție şi transducție sunt în esență, comune pentru toate celulele organismului.

1.3.6. PROTEINELE G ŞI RECEPTORII LOR CUPLAȚI

Au fost numite proteine G, de la GTP/GDP-binding protein, proteine care leagă nucleotide guaninice, fiind larg utilizate în transducția intracelulară a semnalelor de către cele mai variate celule eucariote, în cele mai diverse scopuri: neurotransmisie, acțiune hormonală, semnalizare intracelulară în sistemul imun. Proteinele G sunt proteine membranare, situate pe fața internă a membranei celulare, formate din *trei subunități structurale: alfa, beta, gama*. Subunitatea alfa este codificată de mai multe alele şi conferă individualitate proteinei G, încât proteinele G pot avea funcție activatoare (Gs), inhibitoare (Gi), pot activa fosfolipaza C (Gp) sau pot avea alte funcții (Gq) (Fig. nr. 3.2.).

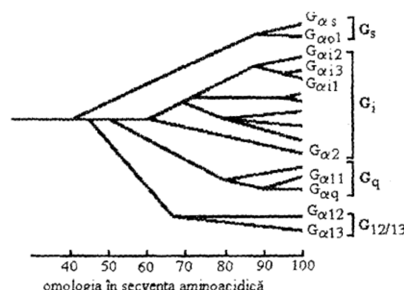


Figura nr. 1.3.2. Neurotransmisie, acțiune hormonală, semnalizare intracelulară în sistemul imun: divergența şi înrudirea secvențială a subunităților G- α în seria mamiferelor (după Z. Simon, F. Schneider)

Și legarea nucleotidelor GTP/GDP revine tot subunității alfa, care deține şi o activitate GTP-azică intrinsecă. În forma activă, proteinele G nu leagă GTP decât temporar, în stare de inactivitate sunt complexate cu GDP.

Deşi codificate fiecare de alele multiple, subunitățile beta şi gama, nu diferă prea mult secvențial şi au rol de modulare a activității proteinelor G.

1.3.6.1. RECEPTORII CUPLAȚI AI PROTEINELOR G

Se presupune existența a peste 1000 de receptori cuplați cu proteinele G, dar au fost clonați până acum aproximativ 300. Caracteristica structurală a acestor receptori este domeniul *transmembranar*, format din şapte alfa-helixuri hidrofobe, conectate între ele prin şase bucle: trei extracelulare (EI-3) şi trei intracelulare (II-3). Aceste helixuri prezintă o conservare înaltă şi permit împărțirea receptorilor în trei familii:

1. receptori pentru rodopsină beta-adrenergici
2. receptori pentru secretină/VIP (peptidul intestinal vasoactiv)
3. receptori de glutamat metabotropici (mGluR)

Liganzii extracelulari ai receptorilor cuplați cu proteina G sunt şi ei de o mare diversitate şi fac parte din mai multe clase de molecule: (noradrenalina, adrenalina, dopamina, serotonina, acetilcolina); *aminoacizi* (glutamat, acid gama-aminobutiric); (adenozina, ADP, ATP, UTP); *derivați de acizi graşi* (tromboxanii, leucotrienele, prostaglandinele); *molecule odorante, rinalul*, proteine şi peptide (TRH, FSH, LH, IL-8, chemokine).

În buclele extracelulare E1 şi E2 se găsesc două resturi cisteinice, care stabilizează topologic receptorul prin formarea unei punți disulfidice. Intracelular spre căpătul amino-terminal al buclei I2 se găseşte secvența conservată Asp-Arg-Tyr, care deține un rol principal în transducția semnalului la proteina G ataşată. Tot intracelular spre capătul carboxi terminal al

buclei I3 există resturi aminoacide, cu rol în activarea receptorului (în această regiune pot apare mutații naturale responsabile de diferite boli !).

1.3.6.2. ACTIVAREA RECEPTORILOR CUPLAȚI CU PROTEINELE G. ACTIVAREA RECEPTORILOR

Cuplați cu proteinele G şi *transmiterea semnalului* la proteinele G ataşate sunt explicate pe baza modelului COMPLEXULUI TERNAR ALOSTERIC: constitutiv, receptorul este inactiv şi nu leagă proteina G. Fixarea ligandului specific induce activarea receptorului printr-o tranziție comformațională, formând ansamblul ligand-receptor activat, leagă apoi proteina G, iar interacțiunea acesteia cu receptorul induce activarea proteinei G, cu scăderea afinității pentru GDP şi creşterea afinității pentru GTP. Legarea GTP are loc însă temporar, ca urmare a activității GTP-azice intrinseci a proteinei G, care hidrolizează GTP la GDP, cu restabilirea echilibrului inițial, interval suficient pentru transmiterea semnalului la *efectori.*

1.3.7. EFECTORII ASOCIAȚI PROTEINEI G

Efectorii controlați de proteina G sunt în principal enzime, canale ionice şi transportori membranari. Un model de enzimă reglată de proteina G este ADENILAT CICLAZA , formată din 12 alfa helixuri transmembranare, distribuite în două ″buchete″ şi două domenii masive citoplasmatice, în ansamblu, structura fiind asemănătoare unui canal ionic. Sub acțiunea adenilat ciclazei, ATP-ul este convertit în cAMP, unul dintre mesagerii secundari cei mai cunoscuți.

Fosfolipaza C - este o enzimă localizată pe fața internă a membranei plasmatice, fiind cunoscute cel puțin trei izoforme, dintre care PLC-beta este controlată de o proteină G (Gp) şi sub acțiunea stimulatoare a Gp, fosfolipaza C clivează fosfatidil inozitol fosfatul (PIP-2, localizat către fața internă a membranei) cu formarea a doi mesageri secundari: diacil glicerolul (DAG) şi inozitol trifosfatul (IP3).

DAG activează direct (împreună cu calciul) protein kinaza C (PKC) - o enzimă de convergență a numeroase căi de semnalizare intracelulară, iar IP3 leagă un receptor specializat din reticulul endoplasmatic şi induce pe această cale un influx de Ca^{2+} în citosol, Ca^{2+} fiind unul dintre mediatorii intracelulari cu implicații în procesele celulare cele mai diverse de la proliferare la apoptoză.

Cele mai multe dintre acțiunile proteinelor G asupra canalelor ionice membranare sunt mediate de mesageri secundari, protein kinaze sau alte enzime care modifică srtuctura şi funcția acestor canale.

În unele situații, efectul proteinelor G s-a dovedit a fi direct, mediat de subunitatea alfa. Exemplu: canalele K^+ din inimă, activate de proteina G, în prezența acetilcolinei. Se pare că și canalele de Ca^{++} și Na^+ sunt controlate în mod asemănător. În aceste condiții acțiunea proteinei G este rapidă şi realizează un cuplaj temporal cu alte mecanisme de semnalizare. Exemplu: activarea simultană a canalelor de Ca^{2+} independente de mesageri secundari şi a adenilat ciclazei (prin Gs).

1.3.8. TIROZIN KINAZELE

Fosforilarea proteinelor reprezintă unul din principalele mecanisme de reglare a proceselor celulare, realizabilă printr-o modificare simplă şi reversibilă şi care foloseşte ATP ca sursă de fosfat şi energie. Reacția este suficientă şi pentru a induce schimbări comformaționale ale proteinelor țintă, care favorizează interacțiunea acestora cu alte molecule, translocarea dintr-un compartiment în altul şi funcțiile lor.

Reacția este catalizată de către *protein kinaze,* reprezentând fosfotransferaze cu mare diversitate structurală, *tirozin kinazele,* fiind unul din grupurile cele mai cercetate. Alte grupuri se denumesc după aminoacidul substrat pe care-l fosforilează: histidin kinaze, lizin kinaze, arginin kinaze, cistein kinaze. (Figura nr. 3.3.)

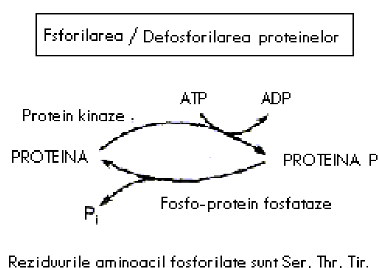


Figura nr. 1.3.3. Fosforilarea-defosforilarea proteinelor (după Z.Simon, F. Schneider)

Protein kinazele au în comun o regiune cu funcție enzimatică, asociată unor porțiuni fără proprietăți catalitice, heterogene structural (importante în localizarea intracelulară şi în modularea activității enzimatice).

Pierderea capacității de autoreglare a protein kinazelor, ca urmare a unor modificări structurale, poate fi uneori cauza malignizării celulare (peste 50% din protooncogenele descrise până acum sunt protein kinaze). Se cunosc protein kinaze localizate liber în citosol, dar cele mai multe sunt ataşate unor receptori membranari, pe care-i fosforilează în urma fixării agonistului endogen, categorie din care face parte şi *familia Src,* ce include mai multe gene. Membrii familiei Src prezintă o structură modulară din mai multe regiuni, care permite controlul riguros al activității kinazice prin procese de fosforilare/defosforilare. Astfel fosforilarea tirozinei din situsul catalitic creşte activitatea enzimatică, în timp ce fosforilarea tirozinei C-terminale are efecte inhibitorii.

1.3.9. MESAGERII SECUNDARI

EFECTELE CUPLĂRII LIGANDULUI AGONIST CU RECEPTORUL

Existența unor molecule intracelulare care transmit semnalul de la sistemele receptor la cele efectoare a fost intuită de E.Sutherland. Față de receptorii celulari (10^4 - 10^5) sau al efectorilor (de ordinul miilor), numărul lor este mic, aceeaşi mesageri fiind utilizați pe căi de semnalizare diferite şi în variate tipuri celulare.

Dimensiunea moleculară a celor mai mulți mesageri este mic, permiţând difuzia lor rapidă în celulă şi inducerea efectelor lor funcționale. După ce acțiunea lor nu mai este necesară sunt metabolizați şi inactivați rapid.

1.3.9.1. cAMP

Utilizat în numeroase căi de semnalizare în celulă , cele mai multe cu punct de plecare în receptorii heptamembranari cuplați cu proteina G, este sintetizat din ATP în prezența Mg^{2+}, prin catalizarea de către adenilat ciclaza şi inactivat de către cAMP fosfodiesterază.

Semnalul preluat de către AMPc este tradus la nivelul nucleului prin legarea proteinei CREB (cAMP Response Element Binding Protein) de secvența de control specifică (CRE) din promotorul sau enhancerul a numeroase gene.

Intermediar pe această cale se situează protein kinaza A (PKA, o serin/treonin kinază) dependentă de AMPc şi care în forma activă fosforilează şi induce capacitatea de legare a proteinei CREB. PKA are şi efecte inhibitoare, asupra proteinei Raf, situată pe o cale de transducție complexă, ce implică MAP kinaza (Microtubule Associated Protein Kinaze).

PKA este formată din patru subunități, două reglatoare (R) şi două catalitice (C), separarea pe subunități a funcțiilor fiindu-i oarecum caracteristică şi permițând modularea alosterică a activității sale: legarea AMPc de un situs specific al enzimei este urmată de o modificare conformațională, prin care unitățile reglatoare sunt desprinse de cele catalitice.

În "repaus", activitatea catalitică este inhibată de domeniile reglatoare, disocierea lor transformând PKA într-o kinaza activă, capabilă să fosforileze substraturi specifice. Prezența în mai multe izoforme a monomerilor R extinde mecanismul de modulare a PKA.

1.3.9.2. CALCIU – MESAGER SECUNDAR

În majoritate , Ca apare legat de calmodulină şi alte proeine intracelulare, dar şi depozitat în reticulul endoplasmatic şi chiar în mitocondrii. Stimuli intracelulari sau inozitol 5 trifosfat (IP_3), induc creşterea calciului liber intracelular şi activând enzime efectorii din citosol şi nucleu. Efectele transducționale ale Ca înseamnă activarea unor enzime precum : protein kinaze, fosforilaze, NO sintetaze şi se realizează în marea lor parte de complexul Ca^{++}-calmodulină.

În fenomenele de semnalizare intracelulară mai consemnăm şi intervenţia inozitol 5 trifosfatului (IP_3), diacilglicerolului (DAG) şi oxidului nitric (NO). Acţiunea unor protein fosfataze specifice, precum : serintreonin fosfataza şi tirozinprotein fosfataza, încheie acţiunea mesagerilor secundari. De asemenea amintim că, anomalii funcţionale ale receptorilor, caracterizate în modificarea numărului sau afinităţii lor, induc o serie de boli cum ar fi : astmul bronşic, diabetul zaharat insulinorezistent, diabetul insipid nefrogen, miastenia gravis, ateroscleroza.

1.3.9.3. RECEPTORII INTRACELULARI

Localizare. Structură. Mecanism de acţiune

Dacă majoritatea semnalelor chimice interacţionează receptorii membranari, de receptorii intracelulari se fixează liganzii liposolubili, capabili să traverseze bistratul lipidic al plasmalemei. Se menţionează hormonii : steroizi (suprarenalieni, gonadali, calcitriolul), tiroidienei şi retinoizi, cu o latenţă a răspunsului bilogic de ordinul orelor.

Datele privind localizarea intracelulară a receptorilor de hormoni steroizi/tiroidieni sunt destul de controversate.

În structura primară, receptorii de hormoni steroizi/tiroidieni prezintă trei regiuni principale:

- spre capătul carboxi-terminal, situsul de legare al hormonului
- secvenţă de ~ 70 aminoacizi cu rol în legarea ADN
- amino-terminală, cu rol de modulare a transcripţiei

Între secvenţa de legare a hormonului şi cea de legare a ADN au fost identificate o regiune ″balama ″ (ar interveni în flexibilizarea moleculei) şi resturi cu rol în semnalizarea transportului către nucleu.

Pentru a obţine o transactivare genică puternică, în cele mai multe cazuri nu este suficientă doar regiunea modulatoare TAF-1 (Transcription Activation Function) amino-terminală, o altă regiune (TAF-2) localizată la nivelul situsului de legare al hormonului, deţinând un rol crucial.

Ansamblul receptor-ligand recunoaşte secvenţe ADN specifice, situate în regiuni enhancer ale genelor. Legarea de secvenţele ADN se face prin motivele Zn-finger şi implică şi alte proteine nucleare cu rol de adaptor sau de cofactor.

Un rol modulator al activităţii receptorilor nucleari, par să îl aibă şi *receptorii ″orfani″*, care secvenţial, fac parte din familia pentru hormoni steroizi/tiroidieni, însă nu prezintă vreun ligand cunoscut, endogen sau exogen. Spre exemplu, SHP (Small Heterodimer Partner),

unul dintre aceşti receptori orfani, descoperit recent, poate interacționa cu receptorii retinoidici şi pentru hormonii tiroidieni, inhibându-le funcția transactivatoare.

Receptorii nucleari orfani au un comportament asemănător unor proteine virale sau celulare, care prin oligomerizare, blochează funcția unor proteine cu rol în proliferarea celulara. Numărul lor este în continuă creştere.

Factorii hormonali pot determina efecte celulare variate, în funcție de modificarea indusă la nivelul mesagerilor secunzi, care la rându-i, depinde de caracteristicile funcționale ale receptorului respectiv. În majoritatea cazurilor pentru acelaşi hormon, există mai multe tipuri şi subtipuri de receptori, fiecare capabil să inducă o anumită modificare a mesagerilor secunzi: astfel se explică de ce, în teritorii diferite, acelaşi hormon este capabil să inducă răspunsuri uneori diametral opuse, expresie funcțională a interacției hormon-tip de receptor dominant în teritoriul respectiv.

1.3.9.4. PRINCIPALELE TIPURI DE MODIFICĂRI ALE MESAGERILOR SECUNZI SUB ACȚIUNEA HORMONILOR

1. Stimularea formării de cAMP
2. Scăderea conținutului în cAMP
3. Creşterea concentrației calciului liber în citoplasmă
4. Creşterea conținutului în cAMP
5. Creşterea degradării fosfatidil inozitolului

1.3.9.5. REALIZAREA RĂSPUNSULUI CELULAR LA ACȚIUNEA MESAGERILOR SECUNZI

Răspunsul celular este realizabil prin modificarea activității a numeroase enzime şi proteine, ce vor influența funcții metabolice, contractilitatea, sintezele proteice. Fenomenele au la baza procesul de *fosforilare* catalizate de protein kinazele activate de mesagerii secunzi.

Protein kinazele responsabile de procesele de fosforilare şi ca atare de apariția răspunsului celular se pot clasifica astfel:

- *Protein kinaze cAMP-dependente*: prezintă o subunitate catalitică şi una reglatoare. Fixarea cAMP pe subunitatea reglatoare disociază complexul şi evidențiază enzima activă.
- *Protein kinaze c-GMP-dependente:* fixarea cGMP pe subunitatea reglatoare, o activează, fără scindarea prealabilă a complexului.
- *Protein kinaze calciu- dependente:* sunt activate prin fixarea calmodulinei în prezența ionilor de calciu (ex: fosforilazkinaza, L-miozin kinaza).
- *Portein kinaze de alte tipuri.*

1.4. PROPRIETĂȚILE FUNDAMENTALE ALE MATERIEI VII

1.4.1. EXCITABILITATEA

Dintre proprietățile fundamentale ale organismelor vii, excitabilitatea este privită ca un aspect particular al iritabilității generale şi de domeniul exclusiv al fiziologiei. Ca formă de răspuns a tuturor celulelor vii, *iritabilitatea* este capacitatea de a reacționa sub acțiunea unui agent extern, prin schimbarea adaptativă a stării funcționale, răspunsul fiind lent, continuu, nespecializat. La anumite celule, iritabilitatea capătă calități noi superioare: celulele nervoase, musculare, glandulare, fiind cele mai excitabile. În acest sens, *excitabilitatea* se poate defini ca proprietate a viului de a reacționa prin manifestări specifice (elaborarea influxului nervos, contracție, secreție, etc) la acțiunea unor stimuli (variații energetice calitativ-cantitative) din mediul ambiant.

Cele mai excitabile structuri sunt receptorii, iar celula-receptor este de fapt un traductor biologic ce transformă informația purtată de excitant în informație purtată de influxul nervos. În aceste condiții, orice variație în intensitatea unor forme de energie din mediul ambiant, capabilă să determine o reacție de răspuns din partea unei structuri vii, excitabile, devine un *excitant* (stimul).

Structurile excitabile nu sunt excitate de formele de energie, ce acționează permanent asupra lor, deoarece, fie energia de activare este foarte mică (subliminară), fie că intervine acomodarea, adaptarea la o energie acționând permanent şi monoton. În aceste condiții, excitantul trebuie să constituie o variație în plus sau în minus a intensității excitantului.

Astfel pentru a deveni excitant (stimul), o variație a unei forme de energetice trebuie să îndeplinească anumite calități, dictate de legile generale ale excitabilității:

- să fie suficient de intensă, încât să atingă intensitatea prag (liminară)
- să fie suficient de bruscă, încât viteza de variaţie să depăşească viteza de acomodare
- să persiste un anumit timp, numit *timp util*
- să excite specific, încât răspunsul structurii excitabile se va comporta diferit în condiţiile unui nou impact cu variaţii energetice din mediul înconjurător
- răspunsul celular apare după un anumit intreval de timp din momentul acţiunii excitamtului (perioadă/timp de latenţă) necesar producerii modificărilor/reacţiilor fizico-chimice intracitoplasmatice, capabile să traducă stimulul în răspuns

Localizarea manifestărilor primare ale acţiunii oricărui excitant este la nivelul *interfeţei celulă-mediu*, adică membrana celulară şi sunt urmate de modificări de permeabilitate, schimburi ionice ce alterează repartiţia sarcinilor electrice între mediul intra şi extracelular. Astfel, membrana celulară trece din starea de echilibru, caracteristică repausului (*potenţialul de repaus /membrană)*, devenind sediul unor modificări de potenţial electrochimic, caracteristic stării de activitate , *potenţialul de acţiune*, formă sub care se propagă.

După caracteristicile lor, excitanţii se pot clasifica în *excitanţi generali şi specifici.* Excitanţii generali determină răspunsuri din partea structurilor excitabile, indiferent de particularităţile lor morfo-funcţionale.

Excitanţii artificiali:

- fizici: mecanici, termici, radiaţii, etc.
- chimici: acizi, baze, săruri, etc.

Cel mai utilizat excitant artificial este cel *electric*, care prezintă avantajele: în anumite limite de intensitate excită fără să lezeze, poate fi aplicat repetat, poate fi precis dozat (ca intensitate, durată, bruscheţe), poate fi aplicat topic, precis, acţionează rapid; excită toate tipurile de structuri excitabile. Pentru investigarea excitabilităţii neuromusculare în laboratoarele de explorări funcţionale, aparatura utilizată foloseste curent continuu. Pentru neuron si fibra musculară, excitantul natural, fiziologic specific este *influxul nervos.*

1.4.1.1. BAZELE ELECTROCHIMICE ALE EXCITABILITĂȚII

O modalitate de reacţie adaptativ-integrată a organismului la condiţii ale mediului ambiant este şi aceea de a prelua, stoca, prelucra şi transmite mesaje (sub forma influxului nervos), de către neuron şi prelungirile sale, ca urmare a particularităţilor sale structural-funcţionale şi metabolice. De aceea excitabilitatea, conductibilitatea (o calitate proprie excitaţiei, care tinde să se răspândească pe toată suprafaţa membranei) şi memoria (capacitatea de a reţine si conserva informaţiile) sunt considerate funcţiile specifice, de bază ale neuronului. Și pentru studiul excitabilităţii şi formelor sale de manifestare la nivelul membranei, potenţialul de membrană (repaus) şi de acţiune, tehnicile de electrofiziologie s-au îndreptat spre membranele neuronale.

1.4.1.2. POTENȚIALUL DE MEMBRANĂ (REPAUS)

Potenţialul de repaus sau de membrană reprezintă, de fapt, diferenţa de potenţial existentă între suprafaţa internă şi cea externă a membranei celulare, generat de diferenţele de

concentrație ionică dintre cele două medii, în condițiile în care fluxul net al ionilor ce traversează membrana, în ambele sensuri este egal cu zero, realizându-se o stare de echilibru. Potențialul este deci, datorat polarizării electrice a membranei celulare și este denumit *potențial de membrană* sau de *repaus*, în opoziție cu variațiile de potențial din timpul excitației. Prin tehnica electrofiziologică a microelectrozilor, în momentul străpungerii membranei celulare de către microelectrod, brusc între electrodul de suprafață și microelectrod se înregistrează o diferență de potențial de -60 - 90mV (interiorul negativ). Precizăm căpentru studiul excitabilității se consideră ca prototip celular neuronul.

- în neuron predomină macromoleculele proteice (macroioni proteici negativi, nedifuzibili) și K^+, iar extracelular domină Na^+ și Cl^-.
- membrana celulară (neuronală) este mai puțin permeabilă pentru Na^+ și mai permeabilă pentru K^+ (de 50-100 de ori mai mare pentru K^+ decât pentru Na^+) acesta în virtutea gradientului de concentrație (Ki=140mEq, Ke=5mEq) va tinde mai rapid decât este reținut activ, să străbată membrana celulară spre exterior
- Anionii (Cl^-) sunt respinși de electronegativitatea intracelulară și atrași de pozitivitatea extracelulară
- Mg^{++} se comportă ca K^+
- Ca^{++} se comportă similar cu Na^+

Se poate afirma, astfel că, potențialul de membrană (repaus) este generat de inegalitatea de concentrație ionică dintre mediul intracelular și extracelular, fiind de fapt, un fenomen electrochimic de membrană. Inegalitatea de concentrație este menținută prin:

- factori pasivi: permeabilitate selectivă, echilibrul Donnan
- factori activi: transport activ de Na^+-K^+ (Figura 4.1.)

Se cunoaște faptul că repartiția ionilor între două compartimente (intra și extracelular) separate de o membrană selectiv-permeabilă (membrana celulară, neuronală) se află sub influența forțelor de difuziune și electrostatice: când forțele de difuziune tind să egalizeze forțele electrostatice opuse ca sens, se ajunge la o stare de echilibru, cunoscută și sub numele de *echilibru Donnan*. În condițiile echilibrului Donnan, fluxul de ioni generat de difuziune și cel generat de forțele electrostatice devin egale și de sens contrar, mișcarea netă a ionilor fiind egală cu zero. (Fig.nr 4.1.); între cele două compartimente există diferențe de concentrație și încărcare electrică care se anulează reciproc. Generalizând ecuația lui NERNST (care furnizează valori pentru diferența de potențial realizată de un ion - potențialul de echilibru), GOLDMAN-HODGKIN și KATZ au demonstrat că potențialul de repaus transmembranar poate fi considerat ca fiind suma potențialelor de echilibru pentru principalele specii ionice aflate în mediul extra sau intracelular (Na^+, K^+,Cl^-), în funcție de permeabilitatea membranei pentru fiecare tip de ion:

$$Em = \frac{RT}{F}\log\frac{PK(K)_e + PNa(Na)_e + PCI(C)_i}{PK(K)_i + PNa(Na)_i + PCI(Cl)_e}$$

Em = potențial transmembranar
PK, PNa, PCl = permeabilitatea membranei pentru ionii respectivi
F = sarcina(96000 coulombi)
R = constanta universală a gazelor
T = temperatura absolută

log = logaritmul natural

Utilizând relațiile de mai sus, cunoscând şi concentrațiile ionice se pot calcula potențialele de echilibru pentru fiecare specie ionică. Calculele evidențiază faptul că participarea unui ion la geneza potențialului transmembranar (Em) nu depinde numai de repartiția sa, ci şi de permeabilitatea membranară de care beneficiază: cu cât permeabilitatea este mai redusă, cu atât participarea sa la geneza potențialului transmembranar scade, iar potențialul său de echlibru are valori mai reduse. Concluzia este că, în repaus, permeabilitatea membranei față de sodiu este practic nulă, în timp ce permeabilitatea față de K^+ şi Cl^- atinge valori foarte mari.

Fluxul transmembranar de Na^+ poate fi total contracarat de pompa de Na^+-K^+, care asigură evacuarea permanentă a ionilor de Na^+ pe măsură ce pătrund intracelular. În acest fel, pompa Na^+-K^+ joacă un rol important de factor electrogen în menținerea potențialului de membrană la valorile de repaus.

1.4.1.3. POTENȚIALUL DE ACȚIUNE

Un stimul depolarizant (excitant) recepționat, inducând variații ale potențialului transmembranar (depolarizare), în momentul atingerii pragului excitator, declanşează un fenomen membranar exploziv, a cărei expresie electrică este *potențialul de acțiune* şi care în cazul neuronului se va propaga prin axon, fără decrement (legea „tot sau nimic“), constituind influxul nervos.

Evoluția potențialului de acțiune.

Studiile realizate de Hodgkin, Huxley şi Katz pe axoni giganți au atabilit o anumită secvență a fenomenelor electrice şi au dus la cunoaşterea mecanismelor ionice, care le determină (teoria ionică a potențialului de acțiune). Înscrierea grafică a unui potențial de acțiune monofazic (între un electrod de referință şi un microelectrod plasat în interior), evidențiază următoarele faze :

- *perioada de latență*- din momentul stimulării până la apariția potențialului de varf (spike) şi durează 0,1ms (pentru majoritatea structurilor). În această perioadă, permeabilitatea membranei pentru Na^+ creşte rapid, de la valoarea de repaus (aproape de 0), la valori de câteva sute de ori mai mari.
- *depolarizarea*- influxul masiv de Na^+ determină depolarizarea totală a membranei, trecând în zona valorilor pozitive, denumită „overshoot”. Grafic apare o deflexiune pozitivă, cu amplitudinea de 100-120mV şi care atige vârful în intervalul de aproximativ 1msec.
- *repolarizarea rapidă*- coincide cu sistarea influxului de Na^+, prin închiderea canalelor de sodiu şi creşterea de 10-40 de ori a conductanței pentru K^+, ceea ce determină revenirea potențialului spre zona valorilor negative (repolarizare), prin ieşirea K^+, în condițiile în care raportul Na^+/K^+ este inversat față de situația de repaus. În structurile nervoase, conductanța la K^+ începe să crească la ~ 1msec, după începutul potențialului de acțiune, fapt pentru care repolarizarea începe abrupt, chiar de la varf (spike-potențial). În alte structuri (ex.fibra miocardică), creşterea conductanței la K^+ începe cu o oarecare întârziere, determinând apariția unui platou de durată variabilă.

- *postpotențialul negativ* - reprezintă partea finală a evoluției repolarizării, manifestându-se ca o întârziere a (repolarizării) acesteia (evoluție mai lentă față de perioada inițială). Se datorează excesului de Na^+ intracelular, menținut prin permeabilitatea scăzută față de acesta şi necompensat de suficient de rapid prin ieşirea K^+, a cărui conductanță atinge deja maximum. Durează câteva milisecunde, iar la sfârşitul acestei perioade, două mecanisme compensează excesul de Na^+:
  - fenomenul de difuzie ionică dinspre zona imediat adiacentă membranei spre restul citoplasmei şi
  -pomparea activă a Na^+ spre exterior, mecanism mai lent, de "reîncărcare" a membranei excitabile.
- *postpotențialul pozitiv* - este un fenomen tranzitoriu şi înseamnă revenirea la valori de repaus a potențialului transmembranar, la sfârşitul perioadei anterioare: în condițiile unui exces de sodiu intracelular şi a unei pierderi de K^+, activitatea pompei de Na^+-K^{++} determină un deficit tranzitoriu de sarcini pozitive, care induce hiperpolarizarea membranei timp de 80-100 msec.

1.4.1.4. EVOLUȚIA EXCITABILITĂȚII ÎN CURSUL POTENȚIALULUI DE ACȚIUNE. SEMNIFICAȚII FUNCȚIONALE

Când determină permeabilizarea totală la Na^+ a unei membrane excitabile, un stimul atinge *valoarea prag.*

- în perioada de latență, când numărul canalelor de sodiu deschise creşte treptat, membrana devine mai excitabilă decât în repaus, dar fenomenul are valoare funcțională redusă datorită duratei scurte.
- în perioada ascendentă şi vârful potențialului de acțiune, canalele de Na^+ fiind deschise în totalitate, structura devine incapabilă să răspundă la un alt stimul supraadăugat, fapt pentru care a fost numită *perioada refractară absolută (PRA)* .
- în perioada repolarizării rapide, când permeabilitatea la Na^+ scade la normal, reapare posibilitatea stimulării membranei, prin deschiderea unor canale de Na^+ şi ieşirii rapide a K^+ (restabilirea excitabilității), însă atingerea pragului de excitație se face mai greu şi la intensități de stimulare mai mari. Perioada a fost numită *refractară relativă (PRR).*
- datorită închiderii canalelor de sodiu şi persistenței unei depolarizări a membranei, în postpotențialul negativ se realizează o stare de hiperexcitabilitate, iar stimulul va atinge valoarea prag la intensități mai reduse.
- din aceleaşi considerente, în cursul postpotențialului pozitiv, hiperpolarizarea membranei determină o stare de hipoexcitabilitate.

Semnificația postpotențialului de acțiune este deci aceea a unei modalități de informare, a unui mesaj privind durata şi amplitudinea stimulării.

Pentru că stimulii subliminari determină răspunsuri locale şi nepropagate, au rol informațional, doar în măsura în care realizează modificări ale excitabilității şi conductibilității nervoase.

Depăşirea pragului de excitație determină apariția potențialului de acțiune, cu durată şi amplitudine invariabile, indiferent de: natura, durata sau importanța stimulării, încât potențialul de acțiune oferă informații doar privind apariția unui excitant supraliminar. Existența receptorilor şi căilor specifice senzitivo-senzoriale explică natura stimulului. Semnalarea celorlalte caractere, însă se realizează prin *codificarea lor în frecvență*. Un stimul determină depolarizarea membranei neuronale, urmată de repolarizare. Dacă acțiunea stimulului se prelungeşte pe o durată mai mare, repolarizarea este tranzitorie şi urmată de un nou potențial de acțiune, fenomen repetabil cu o frecvență mai mare sau mai mică în funcție de durata stimulării şi pe toată durata sa. Prin urmare, celula nervoasă reacționează la stimulare trimițând în rețeaua neuronală trenuri (succesiuni) de potențiale de acțiune, a căror număr şi frecvență conțin codificat, informații asupra caracterelor stimulului (ADRIAN-premiul Nobel în 1932 pentru înțelegerea acestor fenomene).

Fenomenele de acomodare, electrotonus şi intervenția receptorilor şi a sinapselor, contribuie prin modularea frecvenței, la îmbogățirea conținutului mesajului nervos. Între bruschețea stimulului şi excitabilitate există o relație directă: la stimulări la care atingerea valorii maxime se face treptat, apare o scădere a excitabilității denumită *acomodare.*

1.5. CONDUCTIBILITATEA

Conductibilitatea este proprietatea neuronului de a transmite impulsuri, care se propagă diferit în fibrele mielinice şi amielinice.

1.5.1. CONDUCEREA ÎN FIBRELE NERVOASE AMIELINICE

Un trunchi nervos este format din câteva fibre nervoase foarte groase, ce ocupă cea mai mare parte a secțiunii transversale şi mult mai multe fibre subțiri dispuse printre cele groase. Aceste fibre subțiri sunt amielinice şi sunt în număr dublu față de fibrele groase mielinizate. În axonii amielinici, excitația este transmisă din aproape în aproape, prin depolarizarea membranei, prin curenți locali Herman, ceea ce explică viteza mai lentă de răspândire, viteza fiind direct proporțională cu diametrul fibrei.

1.5.2. CONDUCEREA ÎN FIBRE NERVOASE MIELINICE

Fibrele groase din constituția unui trunchi nervos sunt mielinizate. Miezul central al fibrei nervoase este axonul, care conține un lichid vâscos numit *axoplasmă.* Membrana axonului este cea care conduce efectiv. Teaca de mielină care îmbracă axonul este adeseori mai groasă decât axonul însuşi şi prezintă întreruperi la anumite intervale între 1 şi 3 mm, realizate de *nodurile Ranvier.* Teaca de mielină este depusă în jurul axonului de către celulele Schwann.

Membrana celulei Schwann învelește axonul, apoi urmează teaca de sfingomielină, o substanță lipidică cu rol izolator. La joncțiunea dintre două celule Schwann succesive răman suprafețe mici, neizolate numite noduri Ranvier. Conducerea în fibrele mielinizate se produce în mod saltator, curentul electric sare din nod în nod, deoarece la acest nivel ionii pot difuza uşor prin membrană producând depolarizarea fibrei nervoase. (Figura 5.1.)

Conducerea saltatorie are o dublă importanță:

- salturile potențialului de acțiune în lungul fibrei au drept consecință creșterea vitezei de conducere a impulsului nervos prin fibrele mielinice de 5 până la 50 de ori față de fibrele amielinice.
- conducerea saltatorie este foarte economică, ea conservă energia axonului, deoarece depolarizarea se realizează doar la nivelul nodului, pierderile ionice sunt reduse şi cheltuielile metabolice de refacere a gradientelor ionice sunt mici. Viteza de conducere în fibrele mielinice este mare, de până la 100m/secundă şi creşte cu diametrul fibrei nervoase.

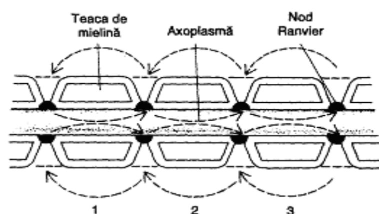


Figura nr. 1.5.1. Funcția celulei Schwann de izolare a fibrelor nervoase.(după A.C.Guyton).

Legile conductibilității

- legea integrității neuronului - este necesară integritatea tuturor elementelor costitutive a unui neuron pentru a putea conduce impulsul nervos
- legea conducerii izolate - excitația transmisă de o fibră nu trece în fibra vecină
- legea conducerii indiferente - impulsurile se transmit prin neuron şi prelungirile sale în ambele direcții
- legea conducerii nedecremențiale - transmiterea influxului nervos se face fără scăderea amplitudinii potențialului de acțiune pe tot parcursul nervului.

În funcție de structură, fibrele nervoase sunt: mielinice - A, B şi amielinice - C.

TIPURI DE FIBRĂ	ORIGINE	DIAMETRU μm	VITEZA DE CONDUCERE (m/s)
Aα	Proprioceptori, terminații anulospirale, organ tendinos Golgi	12 - 20	70 - 120
Aβ	Contact, presiune de la piele	5 - 12	30 - 70

Aγ	Fibre gama eferente ale fusului muscular	3 - 6	15 - 30
Aδ	Transmit impulsuri algice, termice	2 - 5	12 -30
B	Fibre vegetative preganglionare	3	3 - 15
C	Fibre de la algoreceptorii cutanați, Fibre simpatice postganglionare	0,5 - 2	0,5 - 2

Tabel nr. 1.5. 1. Clasificarea fibrelor nervoase în funcție de viteza de conducere.(după I. Hăulică)

1.5.3. BAZELE METABOLICE ALE CODUCERII NERVOASE

Fibra nervoasă mielinizată în repaus posedă un metabolism aerob, care furnizează 1,2 calorii/g/oră necesare întreținerii, consum energetic care crește cu 50% la intrarea fibrei în activitate. În nervii amielinici consumul crește de trei ori. Substanța neuronală din creier consumă oxigen de 3-10 ori mai mult. Conducerea nervoasă încetează în condiții de hipoxie, datorită acumulării acidului lactic. Fibrele de tip B şi A sunt cele mai sensibile.

Energia rezultată din ATP şi creatinfosfat se utilizează pentru menținerea gradientelor de concentrație ionică normale. Căldura de activitate se degajă în două faze:

- Q inițială (1% din Q de repaus)
- Q de restituție (30% din Q de repaus) ce apare după încetarea stimulării

1.5.4. OBOSEALA NERVOASĂ

Conducerea nervoasă este diferită în funcție de curentul cu care se stimulează fibra nervoasă. Astfel prin stimulare cu un curent de joasă frecvență nu se produc modificări ale conducerii indiferent de timpul de stimulare. Frecvențe mari şi prelungite determină creşteri ale perioadei refractare şi scăderea numărului de impulsuri conduse. Frecvența maximă care generează potențiale de acțiune într-un nerv este definită ca *labilitate funcțională nervoasă.* Dacă se depăşeşte această frecvență se produc blocaje ale conducerii nervoase parțiale sau totale. Acest fenomen de blocaj complet, apărut pe perioada stimulării se numeste *fenomenul Vedenski de inhibiție prin excitație supraliminară.*

1.5.5. SINAPSA

1.5.5.1. CARACTERELE MORFOFUNCȚIONALE ALE SINAPSELOR

Sinapsa, după Sherrington, reprezintă locul de contact dintre doi neuroni.
Structura electronomicroscopică a sinapsei cuprinde:

- zona presinaptică - este reprezentată dintr-o porțiune îngroşată a terminației nervoase numită *buton sinaptic,* zonă în care fibra nervoasă îşi pierde teaca de mielină. Butonul sinaptic conține numeroase organite celulare: mitocondrii şi vezicule de diferite dimensiuni (cu diametrul între 30-60 nm), care conțin mediatori chimici

- spațiul sinaptic (fisura sinaptică) - este o zonă liberă, ce există între butonul sinaptic şi neuronul cu care vine în contact şi are o grosime de aproximativ 20nm

- zona postsinaptică - este o zonă săracă în organite celulare, care posedă receptori pentru mediatorii chimici eliberați din veziculele butonului sinaptic

1.5.5.2. TIPURI DE SINAPSE

Prin microscopie optică s-au evidențiat mai multe tipuri de sinapse:

- terminații subțiri ce aderă de celulele cu care vin în contact (în nervii vegetativi).
- terminații nervoase îngroşate la un capăt, sub formă de măciucă, numite *butoni sinaptici.*
- terminații nervaose asemănătoare unor cupe, care acoperă o mare porțiune din neuronul cu care vin în contact.

Sinapsele pot fi localizate pe corpul celular, dendrite sau axon. În funcție de zona neuronală cu care se articulează există sinapse *axo-somatice, axo-dendritice, axo-axonice.*

1.5.5.3. ETAPELE FUNDAMENTALE ALE TRANSMITERII SINAPTICE

Excitația de la un neuron la altul este transmisă prin sinapsă. Impulsul nervos este transmis de la neuronul presinaptic la cel postsinaptic cu ajutorul *mediatorilor chimici,* dintre care cel mai cunoscut este *Acetilcolina.* Acțiunea ei este de scurtă durată, datorită enzimei *colinesterază* cu rol în inactivarea neurotransmițătorului. Durata de viață a acetilcolinei poate fi prelungită, prin urmare şi efectul ei stimulant, prin împiedicarea enzimei de degradare (colinesterază), cu ajutorul unor substanțe farmacodinamice, ca de exemplu: *ezerina.*

Alături de acetilcolină pot interveni: acidul glutamic, noradrenalina, serotonina, histamina, DOPA, GABA, glicina (la nivelul SNC), ca şi unele polipeptide (substanța P). Când un potențial de acțiune din neuronul presinaptic atige axonul terminal, din butonul sinaptic se eliberează mici cantități de mediator chimic. Mediatorul difuzează prin spațiul sinaptic şi se combină cu un receptor din membrana postsinaptică, producând o depolarizare, permițând impulsului nervos să fie transmis spre periferie prin axonul postsinaptic.

Consecința interacțiunii mediatorilor cu receptorul o constituie modificarea permeabilității membranei postsinaptice cu depolarizarea sau hiperpolarizarea neuronului ce determină excitația sau inhibiția zonei postsinaptice. Evenimentele chimice şi electrice ce au loc în sinapsă produc o întârziere a transmiterii excitației cu 0,5 msec numită *întârziere sinaptică.* Un reflex care durează cu 0,5 msec mai mult decât altul, conține în arcul său reflex

încă o sinapsă. După timpul de latență a unui reflex se pot stabili numărul sinapselor şi a neuronilor intercalari.

Particularitățile transmiterii sinaptice:

- propagarea influxusului nervos este unidirecțională, din zona presinaptică spre cea postsinaptică. Sensul propagării influxului nervos este stabilit de prezența veziculelor cu mediatori chimici în zona presinaptică şi a receptorilor membranari pentru mediatorii chimici în zona postsinaptică.
- întârzirea sinaptică (0,5msec) este necesară eliberării mediatorilor chimici în fisura sinaptică.
- oboseala sinaptică- prin stimularea repetitivă a unei zone presinaptice se produce în neuronul postsinaptic o creştere a descărcărilor. După câteve secunde, frecvența descărcărilor scade, din cauza epuizării stocurilor de mediatori chimici din butonii sinaptici şi a inactivării treptate a receptorilor membranari postsinaptici. Acest fenomen poartă numele de *oboseală sinaptică* şi este privit ca un mecanism de protecție a organelor efectoare.
- facilitarea posttetanică este un proces ce apare prin aplicarea rapidă a unor stimuli pe o sinapsă excitatoare, urmată apoi de o perioadă de repaus, ceea ce face ca neuronul postsinaptic să devină mult mai reactiv.
- împiedicarea transmiterii sinaptice-hipoxia (lipsa oxigenului în țesuturi) blochează sinteza de ATP şi alte substanțe chimice necesare formării mediatorului chimic, care va deveni insuficient pentru activarea membranei postsinaptice. Anestezicele acționează asupra sinapselor, fie prin reducerea cantității de mediatori chimici eliberați, fie prin creşterea eliberării mediatorilor chimici inhibitori de tipul GABA, glicina.

1.5.5.4. MEDITATORII CHIMICI

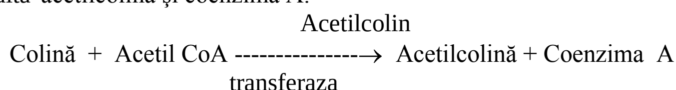
Au fost identificate peste 40 de substanțe chimice diferite, care funcționează ca şi mediatori sinaptici. Există două grupuri de neorotransmițători: unul ce cuprinde mediatori cu moleculă mică şi acțiune rapidă şi un alt grup ce conține neuropeptide cu dimensiune moleculară mare şi cu acțiune lentă. Mediatorii din primul grup sunt implicați în majoritatea răspunsurilor prompte ale sistemului nervos, cum ar fi transmiterea semnalelor senzoriale spre centrii nervoşi şi a semnalelor motorii spre muşchi. Cei mai importanți mediatori cu moleculă mică sunt: acetilcolina, noradrenalina, dopamina, glicina, acidul gama-amino-butiric(GABA), serotonina, glutamatul.

Neuropeptidele produc acțiuni prelungite, ce vizează modificarea numărului de receptori sau modificarea numărului sinapselor.

1.5.5.5.ACETILCOLINA. RECEPTORII COLINERGICI

Acetilcolina este secretată de celulele piramidale mari din cortexul motor, de neuronii din ganglionii bazali, de neuronii motori ce inervează muşchii schletici, de neuronii

preganglionari şi postganglionari în sistemul nervos vegetativ parasimpatic şi de neuronii postganglionari aparţinând sistemului nervos simpatic. Mediatorul se formează în terminaţia nervoasă din colină şi radicalul acetat, care trebuie activat prin combinarea acestuia cu coenzima A redusă. Colinacetil transferaza este o enzimă ce catalizează reacţia: Colină + Acetil CoA, din care va rezulta acetilcolina şi coenzima A.



Mediatorul sintetizat este stocat în vezicule clare, din zona presinaptică. Influxul nervos produce eliberarea acetilcolinei în fanta sinaptică, determinând impresionarea receptorilor postsinaptici. După eliberarea sa din vezicule în fanta sinaptică şi după îndeplinirea funcţiei de mediator, acetilcolina este reconvertită în colină şi acetat prin acţiunea colinesterazei. Colina este reciclată pentru a servi sintezei de noi molecule de acetilcolină.

<u>Receptorii colinergici.</u>

Există două tipuri de receptori colinergici:

- receptorii *muscarinici,* care aparţin musculaturii netede şi glandelor exocrine. Acţiunea acetilcolinei pe receptorii muscarinici are efecte stimulatoare sau inhibitoare în funcţie de organ şi durează câteva secunde. Ei pot fi blocaţi cu: Atropină, Beladonă, Scopolamină. Structura receptorilor muscarinici este proteică. Se disting trei tipuri de receptori muscarinici, în funcţie de repartiţia lor în ţesuturi:
  - R M1(aflaţi în SNC, tub digestiv, ganglioni simpatici)
  - R M2 (SNC, inimă)
  - R M3 (în unele zone cerebrale, glande exocrine)
- receptorii *nicotinici.* Acţiunea acetilcolinei asupra receptorilor nicotinici din membrana neuronilor postganglionari produce reacţii excitatorii, cu durată scurtă de acţiune. Ei pot fi blocaţi de *hexametoniu.* Receptorii nicotinici există şi în plăcile neuro-motorii din muşchii scheletici şi pot fi blocaţi de *decametoniu* sau *curara.*

1.5.5.6. CATECOLAMINELE : SINTEZĂ. RECEPTORII ADRENERGICI

Noradrenalina, adrenalina, dopamina aparţin clasei de substanţe organice numite *catecolamine.* Biosinteza lor porneşte de la fenilalanină sau tirozină. Fenilalanina este transformată în tirozină la nivelul ficatului, prin acţiunea unei hidroxilaze hepatice. Sinteza noradrenalinei începe în axoplasma terminaţiilor nervoase ale fibrelor adrenergice şi este finalizată în interiorul veziculelor. Etapele sintezei sunt:

hidroxilare
- Tirozina----------------> DOPA

decarboxilare
- DOPA-------------------> Dopamină
- Transportul dopaminei în vezicule.

hidroxilare
- Dopamina----------------> Noradrenalină

În medulosuprarenală 80% din noradrenalină se transformă în adrenalină.

metilare

- Noradrenalina---------------> Adrenalină

După ce noradrenalina a fost secretată de către terminațiile nervoase, ea este îndepărtată în trei moduri:

- recaptarea în terminațiile adrenergice prin proces activ (50-80% din cantitatea totală)
- difuziunea în țesuturile înconjurătoare şi apoi în sânge
- distrugerea enzimatică a catecolaminelor. Monoaminoxidaza (MAO) identificată în terminațiile nervoase, creier, ficat, rinichi are rol de a degrada enzimatic noradrenalina în metaboliți inactivi. COMT (catecol O metiltransferaza) există în ficat, rinichi, metilează noradrenalina şi adrenalina, care în final se transformă în acid vanil mandelic (AVM), eliminat pe cale urinară, putând fi dozat, valoare ce oglindeşte producția de catecolamine. Creşterea concentrației de AVM în urină apare în cazul *feocromocitomului* (tumoră medulosuprarenală), caracterizat prin hipersecreție de catecolamine.

Receptorii adrenergici.

Există două clase mari de receptori adrenergici (alfa şi beta), demonstrați experimental, prin utilizarea unor substanțe medicamentoase numite *simpatomimetice.*

Receptorii alfa şi beta sunt fiecare de două tipuri: alfa 1, alfa 2, beta 1, beta 2. Noradrenalina şi adrenalina produc efecte diferite atunci când stimulează receptorii alfa şi beta. Noradrenalina acționează în principal pe R alfa şi într-o mică măsură pe R beta. Adrenalina acționează în mod egal pe ambele tipuri de receptori. Dacă predomină R beta într-un anumit organ, adrenalina va fi excitantul cel mai activ.

Receptorii *alfa* 1 sunt stimulați de noradrenalină şi doze mari de adrenalină. Ei determină : vasoconstricție, contracția muşchilor piloerectori, muşchilor uterini, muşchilor radiari ai irisului (determină midriază), inhibarea peristaltismului intestinal.

Receptorii *alfa* 2 sunt stimulați de noradrenalină şi determină împiedicarea eliberării excesive de noradrenalină.

Receptorii *beta* 1 aparțin țesutului cardiac, adipos, tractului digestiv. Ei sunt activați de noradrenalină, adrenalină. Efectele sunt: tahicardie, creşterea forței de contracție a miocardului, lipoliză, relaxarea musculaturii digestive.

Receptorii *beta* 2 sunt activați de adrenalină. Ei determină: vasodilatație, relaxarea musculaturii bronşice şi uterine.

Acțiunile metabolice ale catecolaminelor constau în : creşterea metabolismului, mobilizarea glicogenului din ficat şi muschi şi ai acizilor graşi din țesutul adipos. Asupra țesutului nervos, adrenalina induce o stare de anxietate. Adrenalina se secretă în special în situații neprevăzute, iar noradrenalina în timpul unor solicitări emoționale, cu care persoana în cauză s-a familiarizat.

1.5.6. RĂSPUNSUL NEURONAL POSTSINAPTIC

PPSE = *potențialul postsinaptic excitator* presupune depolarizarea membranei postsinaptice, prin deschiderea canalelor pentru sodiu. Pentru a putea fi propagat în nerv, PPSE trebuie să atingă o anumită valoare, să realizeze o depolarizare de 11mV (de la un potențial de

repaus de –70 mV la -59 mV), iar în sinapsele axosomatice variația potențialului trebuie să fie de - 40mV. Durata PPSE este de 15 – 20 msec.

Amplitudinea PPSE creşte direct proporțional cu creşterea intensității impulsurilor, PPSE nu se supune legii "tot sau nimic" , valabilă în cazul potențialului de acțiune.

O altă caracteristică a PPSE este sumarea spațială a impulsurilor, care presupune ca excitația zonei postsinaptice să se producă dacă 10% din sinapse descarcă concomitent impulsuri.

Existența unei descărcări repetitive într-o sinapsă poate declanşa un potențial propagat excitator în neuronul postsinaptic printr-un fenomen de sumare în timp a impulsurilor numit *fenomen de sumare temporală.*

PPSI = *potențialul postsinaptic inhibitor* reprezintă hiperpolarizarea zonei postsinaptice caracterizată prin creşterea negativității potențialului de repaus (cu -3mV pană la -10mV) sub acțiunea unor mediatori chimici de tip inhibitor, cum ar fi: glicina, acidul gama amino butiric (GABA). Durata PPSI este tot de 15-20msec şi nu se supune la fel ca şi PPSE legii "tot sau nimic". Hiperpolarizarea postsinaptică se explică prin penetrarea ionilor de clor sau prin eliminarea ionilor de potasiu (K^+), cu efect de blocare a transmiterii sinaptice.

Inhibiția provocată de PPSI este o inhibiție directă sau postsinaptică şi persistă 15 – 20 msec. Există şi o inhibiție indirectă sau presinaptică, în care neuronii inhibitori prin eliberarea mediatorului chimic inhibitor (GABA mai ales) determină scăderea PPSE şi inhibarea eliberării de mediator chimic excitator în fanta sinaptică. Durata inhibiției presinaptice este de 200-300 msec.

Există substanțe medicamentoase, cum ar fi Diazepamul, care amplifică efectele inhibitorii ale GABA şi substanțe care antagonizează efectele inhibitorii ale glicinei , determinând convulsii, de exemplu: Stricnina.

1.6. FIZIOLOGIA FIBREI MUSCULARE

Țesutul muscular, care formează aproximativ 50% din greutatea corpului, este reprezentat în proporție de 4/5 de muşchiul striat scheletic, restul fiind muşchiul neted visceral şi muşchiul striat cardiac.

1.6.1.ORGANIZAREA FUNCȚONALĂ A FIBREI MUSCULARE SCHELETICE

Muşchii scheletici sunt formați din fibre musculare, celule alungite, cu diametrul de 10-100μm şi lungimi variate, de la câțiva μm, până la câțiva zeci de centimetri. În marea lor majoritate, fibrele se întind pe toată lungimea muşchiului. Fiecare fibră musculară realizează un

contact sinaptic motor cu o terminație nervoasă motorie colinergică (placă motorie). Principalele elemente histologice cu rol major în activitatea fibrei musculare sunt:

- *Sarcolema*. Membrana celulară a fibrei musculare constă din două componente: membrana plasmatică şi un înveliş exterior, format dintr-un strat polizaharidic fin, ce conține numeroase fibrile subțiri de colagen. La cele două capete ale fibrei musculare, acest înveliş exterior al sarcolemei fuzionează cu câte o fibră tendinoasă, iar toate fibrele tendinoase, adunate la un loc, formează tendonul muşchiului, care se inseră pe os. La nivelul sarcolemei, excitanții specifici (acetilcolina) sau generali (electrici, mecanici, chimici) declanşează potențialele de acțiune, care se propagă şi inițiază contracția. Controlează compoziția mediului intracelular, în care se află aparatul contractil.
- *Miofibrilele - filamentele de actină şi miozină.* La microscopul optic, fibra musculară scheletică prezintă o alternanță de zone transversale (discuri) întunecate (anizotrope-A) şi clare, luminoase (izotrope-I), dând aspectul striat, caracteristic. La mijlocul discurilor clare se observă o bandă întunecată (membrana Z), iar în centrul discurilor întunecate se află o zonă clară (zona M), având în mijloc o bandă întunecată (linia M),mai evidentă în timpul contracției. Microscopul electronic a demonstrat faptul că discurile clare şi întunecate sunt formate din miofilamente proteice subțiri de actină (50 Ǻ diametru) şi groase de miozină (100-120 Ǻ diametru). Filamentele de actină formează discul clar, au o lungime de circa 1µm şi cu una din extremități se ancorează în proteina reticulară ce formează membrana Z. Extremitatea liberă pătrunde printre filamentele de miozină, ce formează discul întunecat. Lungimea miofilamentelor de miozină este de circa 1,5 µm. Pe toată lungimea miofilamentelor de miozină, exceptând zona centrală (zona clară H) se observă nişte proeminențe, punțile transversale. Contracția musculară se produce tocmai ca urmare a interacțiunii dintre aceste punți transversale şi filamentele de actină.

Unitatea morfofuncțională a miofibrilei este *sarcomerul*, porțiunea cuprinsă între două membrane Z succesive. Este format dintr-un disc întunecat central şi două hemidiscuri clare la extremități. La o fibră musculară în stare de relaxare lungimea unui sarcomer este în jur de 2 µm. (Figura nr.6.1.).

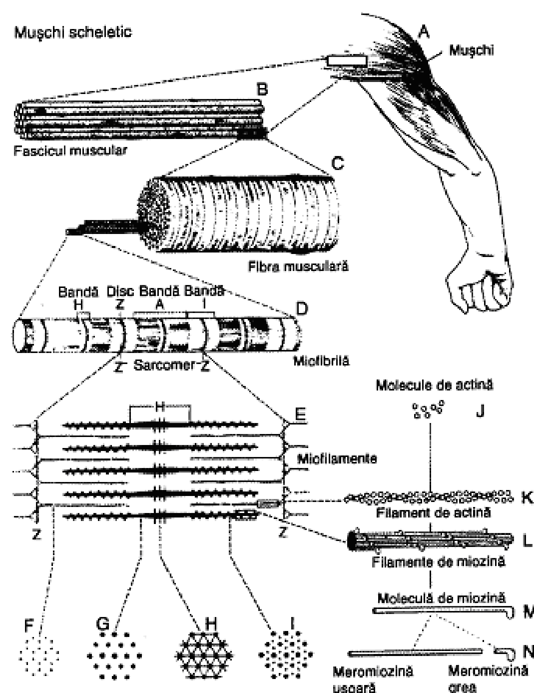


Figura nr . 1.6.1. Organizarea muşchiului schelectic de la nivel macroscopic la nivel molecular. F, G, H, I sunt secțiuni transversale la nivelurile indicate. (după A. C. Guyton)

- *Sarcoplasma*. În interiorul fibrei, miofibrilele sunt suspendate într-o matrice numită *sarcoplasmă*, ce conține componenții intracelulari obişnuiți. Lichidul sarcoplasmei conține cantități mari de potasiu, magneziu, fosfați şi proteine enzime. Se mai află şi un număr impresionant de mitocondrii, dispuse printre miofibrile şi în paralel cu acestea, ca indiciu a necesităților mari în ATP mitocondrial al miofibrilelor contractile.
- *Reticulul sarcoplasmic* . Este foarte dezvoltat şi cu o mare capacitate de acumulare a ionilor de calciu, reprezentând principala structură celulară implicată în mecanismul cuplării excitație-contracție. Reticulul sarcoplasmatic este format din tuburi longitudinale şi cisterne dilatate aflate în contact cu sistemul tubular transversal (tuburile în T). Tuburile în T încep la nivelul sarcolemei, unde se deschid liber la exterior şi traversează întreaga citoplasmă pană la fața opusă, prezentând ramificații bogate printre miofibrile. De obicei un tub în T face contact lateral cu două cisterne, alcătuind o aşa-zisă *triadă.* În muşchiul scheletic există câte două triade pentru fiecare sarcomer, localizate la extremitățile microfilamentelor de miozină.

1.6.2. PROTEINELE APARATULUI CONRTACTIL

Proteinele care alcătuiesc aparatul contractil miofibrilar sunt proteinele contractile majore-*actina şi miozina* şi proteinele reglatoare- *tropomiozina şi troponina.* La acestea se adaugă o serie de alte proteine, cu rol încă insuficient precizat (*alfa actinele şi beta actinele).*

- *Miozina*- reprezintă principalul constituient al miofilamentului gros. Filamentul de miozină este un polimer alcătuit din circa 200 de monomeri, molecule individuale de miozină, având fiecare o greutate moleculară de circa 480000 daltoni. Molecula de miozină este alcătuită din şase lanţuri polipeptidice: două lanţuri grele, având fiecare greutatea moleculară de aproximativ 200000 daltoni şi patru lanţuri uşoare, cu greutăți moleculare de circa 20000 daltoni fiecare.

Întreaga structură are o configurație în crosă de golf. Cele două lanţuri grele se împletesc între ele în spirală, formând un dublu helix. Fiecare din aceste lanţuri este pliat la unul din capete, sub forma unei mase proteice globulare numită *capul miozinei.* Deci, fiecare dublu helix al moleculei de miozină prezintă la una din extremități două capete libere, dispuse simetric. Extremitatea alungită a împletiturii helixului se numeşte *coadă*. Cele patru lanțuri ușoare sunt de asemenea componenți ai capurilor miozinei, câte două pentru fiecare cap. Aceste lanțuri uşoare ajută controlul funcției capului, în timpul contracției musculare.

Din fiecare moleculă de miozină se extind pe laturi porțiuni de helix, ce se continuă cu cele două capete, constituind un braț, care permite proiecția capului în afara corpului. Aceste expansiuni comune ale braţelor şi capetelor se numesc *punți transversale.* Fiecare punte transversală este flexibilă în două zone, numite articulații, una situată la locul de emergenţă al brațului din corpul filamentului de miozină, iar cealaltă la punctul de joncțiune dintre braț și cele două capete. Braţele articulate permit îndepărtarea sau după caz apropirea capetelor față de corpul filamentului de miozină. Capetele articulate se presupune că participă direct în procesul contractil. Lungimea totală a fiecărui filament de miozină este foarte uniformă, aproape exact 1,6 microni. În porțiunea cea mai centrală a filamentelor de miozină nu există punți transversale, datorită orientării oblice a braţelor articulate, dinspre centru spre cele două capete ale filamentului de miozină; de aceea în centru se află numai cozi ale moleculei de miozină, nu şi capete. O altă caracteristică a capului miozinei constă în funcția ATP-azică a acestuia. Această proprietate permite capului să descompună ATP-ul şi să furnizeze energia acestuia procesului contractil. (Figura nr.6.2.).

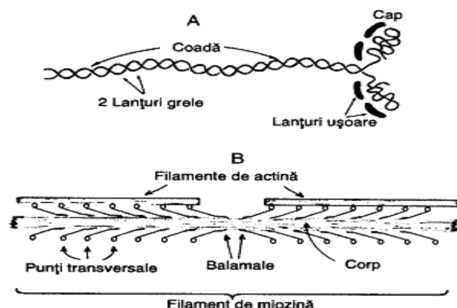


Figura nr. 1.6.2. A: Molecula de miozină; **B:** Combinația mai multor molecule de miozină pentru a forma un filament de miozină. Sunt arătate de asemenea punțile şi interacțiunea dintre capetele punților şi filamentele adiacente de actină. (după A.C. Guyton).

- *Actina.* Filamentul de actină are o structură complexă, fiind alcătuit din trei componente proteice distincte: *actina, troponina şi tropomiozina*. Scheletul filamentului de actină este o moleculă proteică bicatenară de actină F. Cele două catene sunt împletite într-un helix, asemănător moleculei de miozină. Fiecare catenă a dublului helix al actinei F este format din molecule globulare de actină G, cu greutate moleculară de aproximativ 47000 Daltoni. Fiecare catenă de actină F cuprinde câte 13 monomeri de actină G, pentru fiecare tur al spiralei de helix. De fiecare moleculă de actină G este ataşată câte o moleculă de ADP. Se consideră că aceste molecule de ADP reprezintă situsurile active ale filamentelor de actină, unde se produce interacțiunea cu punțile transversale ale filamentelor de miozină, rezultând contracția. Fiecare filament de actină are o lungime de un micron. La capătul de origine, filamentele de actină sunt ferm inserate de benzile Z, iar capetele lor libere pătrund adânc, în ambele sensuri, printre filamentele de miozină ale sarcomerelor adiacente.
- *Tropomiozina*. În structura filamentelor subțiri este inclusă şi o proteină reglatoare cu caracter fibrilar, numită *tropomiozină*. Filamentul de tropomiozină rezultă din polimerizarea longitudinală a unor molecule de tropomiozină, având o greutate moleculară de 70000 daltoni. Se formează două filamente de tropomiozină legate de actina F şi situate de o parte şi de alta a filamentului subțire, în şanțurile dintre cele două filamente ale helixului. În condiții de repaus, moleculele de tropomiozină sunt dispuse peste situsurile active ale actinei, împiedicând atracția dintre filamentele de actină şi miozină, care ar duce la contracția fibrei.
- *Troponina*. La 2/3 din lungimea fiecărui filament de tropomiozină se află complexe de troponină, formate din câte trei subunități globulare. Una dintre subunități *(troponina I*) are o puternică afinitate față de actină, *troponina T* are afinitate pentru tropomiozină, iar a treia subunitate *troponina C* are afinitate pentru ionii de calciu. În urma fixării ionilor de calciu pe troponina C se modifică poziția troponinei C spre interiorul sanțului dintre filamentele de actină, activând zonele active de pe hemihelixul filamentului corespunzător. (Figura nr.6.3.).

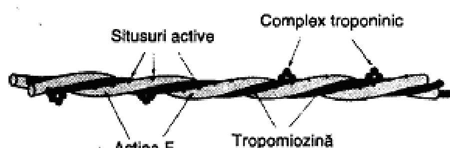


Figura nr. 1.6.3. Filamentul de actină, alcătuit din duoă lanțuri răsucite între ele constituite din actină F, respectiv, molecule de tropomiozină, care se plasează lejer în spațiile dintre lanțurile de actină. Atașat la un capăt al fiecărei molecule de tropomiozină, există un complex troponinic ce inițiază contracția.(după A.C.Guyton).

- *Alte proteine ale structurii contractile. Alfa actina* mărește activitatea ATP-azică a miozinei. *Beta actina* intervine în organizarea filamentului subțire. S-au mai descris o proteină care codifică starea de agregare a miozinei și o proteină specifică liniei M.

1.6.3. MECANISMUL CONTRACȚIEI MUSCULARE

Declanșarea și realizarea contracției musculare, până la relaxarea finală, parcurge următoarele etape succesive:

1.6.3.1. DECLANȘAREA POTENȚIALULUI DE ACȚIUNE

Inițierea potențialului de acțiune se realizează la nivelul plăcii motorii. Fibrele musculare scheletice sunt excitate de fibrele nervoase mielinice groase, care se fixează pe fibrele mușchiului la nivelul joncțiunii neuromusculare. Cu excepția a 2% din fibrele musculare, există o singură joncțiune neuromusculară pentru fiecare fibră, situată în apropiere de mijlocul fibrei. Potențialul de acțiune se va deplasa de la centrul fibrei spre cele două capete ale sale, asigurând o bună sincronizare a contracției tuturor sarcomerelor.

Impulsul nervos va determina depolarizarea butonului terminației nervoase motorii, declanșând influxul de calciu, prin canalele de Ca^{2+} voltaj-dependente, dar și prin canalele de Na^{+}. Aceasta determină eliberarea acetilcolinei în spațiul sinaptic și cuplarea sa cu receptorii colinergici din membrana postsinaptică, cu apariția unei depolarizări locale. Când această depolarizare atinge pragul, se deschid canalele ionice voltaj dependente și apare un potențial de acțiune similar celui din fibrele nervoase.

1.6.3.2. CUPLAREA EXCITAȚIEI CU CONTRACȚIA

Cuplarea excitației cu contracția cuprinde toate fenomenele prin care potențialul de acțiune, inițiat la nivelul sarcolemei determină creșterea concentrației Ca^{2+} liber din sarcoplasmă, necesară formării punților transversale și glisării. Fibra musculară scheletică este atât de groasă, încât aproape nu se produce scurgere de curent către profunzimea fibrei în timpul propagării potențialelor de acțiune la suparfața membranei. Realizarea contracției presupune

pătrunderea potențialului până în vecinătatea fiecărei miofibrile în parte. Aceasta se realizează prin transmiterea potențialelor de acțiune prin tubii T, care străbat complet fibra, dintr-o parte la cealaltă. Ei încep la nivelul membranei celulare şi se deschid la exterior, fiind plini cu lichid extracelular şi reprezentând de fapt prelungiri interne ale membranei celulare externe. Aşa se explică răspândirea potențialului de acțiune atât la suprafața membranei, cât şi în interiorul fibrei musculare. Tubii T se ramifică, alcătuind în jurul miofibrilelor un sistem de împletituri, dispuse în acelaşi plan. Reticulul sarcoplasmatic prezintă un sistem de tubi longitudinali, dispuşi în paralel cu miofibrilele şi care se termină în nişte formațiuni dilatate numite *cisterne terminale*, alipite de tubii T. La nivelul zonei de contact dintre tubul în T şi cisternele reticulului sarcoplasmatic s-au descris conexiuni şi chiar canale. În momentul depolarizării tubului în T are loc un transfer de sarcină, cu modificări de conformație şi deschiderea canalelor. Sunt generați curenți ionici ce permeabilizează membrana cisternei şi determină eliberarea Ca^{2+} depozitat. Creşterea concentrației de Ca^{2+} din sarcoplasmă la 10^{-5}M (în repaus concentrația este de 10^{-7}M) activează o pompă de Ca^{2+} (ATP-ază Ca^{2+} dependentă), care readuce ionul în depozite. În concentrație suficientă Ca^{2+} se leagă de troponina C şi blochează troponina I, care în repaus acoperă situsurile active ale actinei şi inhibă hidroliza ATP de către ATP-aza miozinică, la nivelul capului polar. (Figura nr. 6.4.).

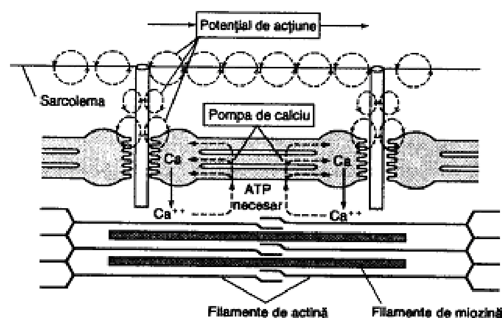


Figura nr. 1.6.4. Cuplajul excitație-contracție în muşchi, arătând cum potențialul de acțiune determină eliberarea ionilor de calciu din reticulul endoplasmic şi apoi cum are loc recaptarea ionilor de calciu de către o pompă de calciu. (după A.C.Guyton).

1.6.3.3. FENOMENUL GLISĂRII FILAMENTELOR DE ACTINĂ

În timpul scurtării sarcomerului, punțile transversale trec printr-un proces ciclic de ataşare-detaşare de zonele active ale actinei, care treptat este tracționată în interiorul discului întunecat. Scurtarea sarcomerului depinde de numărul de cicluri (durata pe care concentrația Ca^{2+} liber se menține crescută), iar forța dezvoltată este determinată de numărul punților transversale care se fixează în fiecare moment al contracției.

Înaintea începerii contracției propriu-zise, capetele punților transversale fixează ATP, care este hidrolizat de ATP-aza miozinică în ADP şi Pi, care rămân ataşate capului polar. Capul polar este orientat perpendicular spre filamentul de actină, nefiind încă ataşat de acesta. Fixarea

Ca^{2+} pe troponina C determină descoperirea situsurilor active de pe actină de către troponina I, capetele polare ale miozinei fixându-se de acestea. Formarea legăturii dintre actină şi miozină determină cu ajutorul energiei rezultate din scindarea ATP, înclinarea capului polar spre corpul moleculei şi tracționarea filamentului de actină spre centrul discului întunecat. Înclinarea capului permite eliberarea ADP şi Pi şi demaschează o zonă a capului, de care se leagă o moleculă nouă de ATP. Odată cu legarea ATP, capul polar se desprinde de zona activă a actinei şi puntea transversală se desface. Ciclul se reia, cu scindarea noii molecule de ATP, procesul oprindu-se când sarcina este prea mare sau când membrana Z vine în contact cu discul întunecat (glisare completă).

1.6.3.4. RELAXAREA MUSCULARĂ

Relaxarea musculară este asociată cu recaptarea Ca^{2+} liber din sarcoplasmă. În pereții reticulului sarcoplasmic se află o pompă activă de calciu, care scoate afară din citosol ionii de calciu, repompându-i în tubulii sarcoplasmici. În plus în reticul se află o proteină, *calsechestrina*, care este capabilă să lege de 40 de ori mai mult calciu decât cel aflat în stare ionică, mărind capacitatea de stocaj calcic a reticulului sarcoplasmic. Reducerea concentrației ionilor de calciu, determină desprinderea acestor ioni de pe troponina C, troponina I, devenind activă. În consecință se blochează ATP-aza miozinică şi situsurile active de pe filamentul de actină.

1.6.3.5. TIPURI DE CONTRACȚII MUSCULARE

Stimularea unică, electrică, directă a unui muşchi sau indirectă prin nervul motor, cu un curent continuu, de o anumită intensitate şi durată, determină o *secusă musculară* (scurtare rapidă urmată de revenire). Secusa constituie o manifestare funcțională elementară, biologic activă, specifică, a contractilității muşchiului, constând în scurtarea sa şi dezvoltarea de tensiune. Contracția musculară voluntară este rezultatul unei sumații de secuse individuale, având ca rezultat *contracția tetanică.* În organism se întâlnesc în special contracții tetanice, cele unice de tipul secusei, însoțind doar unele reflexe proprioceptive.

Contracția musculară însoțită de scurtarea muşchiului şi deplasarea segmentelor osoase, cu păstrarea stării tonice a fost denumită *contracție izotonică.* Contracțiile izotonice sunt caracteristice deplasării membrelor în procesul de mers, ridicării de greutăți de valoare constantă, etc. Contracția musculară însoțită de creşterea tensiunii, fără modificarea lungimii muşchiului este denumită *contracție izometrică*. Muşchii antigravitaționali, care mențin postura, muşchii masticatori în procesul de zdrobire a alimentelor efectuează contracții izometrice.

Contracția în alungire este un al treilea tip de contracție, care apare atunci când forța care se opune mişcării depăşeşte forța musculară şi întinde muşchiul.

1.6.4. ORGANIZAREA FUNCȚIONALĂ A FIBREI MUSCULARE NETEDE

Muşchii netezi sunt formaţi din fibre uninucleate, cu diametrul de 1-5µm şi lungime de 20-500µm. Deşi muşchiul neted al unui organ se deosebeşte de majoritatea muşchilor netezi ai celorlalte organe, totuşi, în general, ei pot fi clasificaţi în două categorii principale: muşchi netezi viscerali şi muşchi netezi multiunitari.

Muschii netezi viscerali formează sinciții funcționale, fibrele fiind grupate în straturi sau bandelete, iar membranele celulare aderă între ele în multiple puncte, astfel încât forța generată într-o fibră musculară poate fi transmisă celei următoare. În plus, membranele celulare sunt unite şi prin joncțiuni strânse (de tip „gap") prin intermediul cărora se pot produce fluxuri ionice intercelulare. Fibrele nu au inervație motorie individuală. Potențialele de acțiune pot circula de la o fibră la cealaltă, antrenând toate fibrele să se contracte împreună. Acest tip de muşchi neted este cunoscut şi sub denumirea de *muschi neted sincițial*, datorită interconexiunilor dintre fibre. Astfel de muşchi se întâlnesc în: tubul digestiv, canalele biliare, uter, uretere, etc. Pot prezenta activitate automată.

Muşchii netezi multiunitari sunt alcătuiți din fibre musculare netede separate. Fiecare fibră acționează complet independent față de celelalte şi adesea este inervată de o singură terminație nervoasă, la fel ca şi fibrele musculare scheletice. Nu prezintă contracții spontane. Sarcolema acestor fibre este acoperită cu un amestec de fibrile fine de colagen şi glicoproteine, care servesc la izolarea fibrelor între ele. Cea mai importantă particularitate a muşchiului neted multiunitar este aceea că el este controlat mai ales prin semnale nervoase. Aceasta contrastează evident cu muşchiul neted visceral, care este controlat mai ales prin stimuli non-nervoşi. Muşchii netezi multiunitari formează: muşchii ciliari, irisul, muşchii piloerectori şi musculatura netedă a unor vase mari. (Figura nr.6.5.).

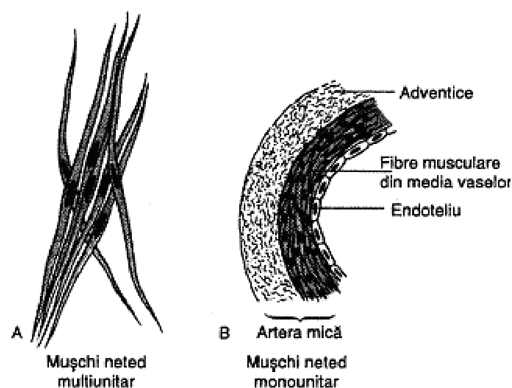


Figura nr.1.6.5.. Muşchii netezi multiunitari şi monounitari. (după A.C.Guyton).

1.6.5. EXCITAREA MUŞCHILOR NETEZI

În timp ce muşchiul scheletic este activat exclusiv de către sistemul nervos, muşchiul neted poate fi excitat prin două tipuri de mecanisme: *mecanisme membranare depolarizante şi mecanisme hormonale.* Principala cauză a acestei diferențe este aceea că membrana muşchiului neted conține mai multe tipuri de proteine- receptor, capabile să inițieze procesul contractil. O altă diferență constă în prezența în membrana muşchiului neted, alături de receptorii stimulatori, a unor proteine-receptor, cu rol de inhibiție a contracției.

1.6.5.1. MECANISME MEMBRANARE

În stare de repaus potențialul de membrană al fibrei musculare netede este de -50 — -60 mV, cu circa 30 mV mai redus ca cel al fibrelor musculare scheletice. Potențialele de acțiune, ce se produc doar în muşchii netezi de tip visceral pot fi de două tipuri: *potențiale de acțiune tipice şi potențiale de acțiune cu platou.*

Potențialele de acțiune tipice sunt asemănătoare celor din fibra musculară scheletică, dar au o durată mai mare (10-50 ms). Se pot obține în diferite moduri: prin stimulare electrică, prin stimulare hormonală, sub acțiunea neurotransmițătorului eliberat la capătul nervilor sau pot fi generate spontan, chiar de către fibrele musculare netede.

Potențialele de acțiune cu platou prezintă o etapă de depolarizare, care evoluează ca în cazul potențialelor de acțiune tipice, însă repolarizarea întârzie câteva sute sau chiar mii de ms. Existența acestui platou explică durata mare a contracțiilor care apar în unele tipuri de muşchi neted visceral (ureteral, uterin, vascular). Astfel de potențiale se întâlnesc şi în muşchiul cardiac. Durata mare a potențialelor de acțiune din fibrele musculare netede se explică prin faptul că, în sarcolema muşchiului neted, canalele de calciu voltaj-dependente au o densitate mult mai mare față de muşchiul striat. Stimularea determină, pe lângă influxul de Na^{+} şi un influx de Ca^{2+}. Canalele de Ca^{2+} au o constantă de deschidere mult mai mare decât cele de Na^{+}, determinând prelungirea potențialului de acțiune. În unele tipuri de muşchi netezi viscerali apare o activitate electrică membranară spontană, reprezentată de unde lente de depolarizare, care sunt capabile să genereze spontan potențiale de acțiune. Aceste unde îşi au originea în fibre sau grupuri de fibre, caracterizate prin oscilații ale conductanței ionice sau variații ale vitezei de pompare activă a Na^{+} spre exterior (pacemaker). Aceste depolarizări pot declanşa potențiale de acțiune propagate şi contracții ritmice în momentul în care depăşesc pragul de excitație (circa 35mV).

O altă particularitate a excitabilității, în cazul muşchilor netezi este stimularea prin întindere. Dacă muşchiul neted de tip visceral este întins suficient, el va răspunde la acest stimul printr-o serie de potențiale de acțiune. Acesta este efectul combinat al potențialelor cu unde lente şi al descreşterii negativității potențialului de membrană, cauzată chiar prin întindere. Aceasta permite unui organ cavitar să reacționeze automat prin contracție atunci când este destins excesiv, deci să reziste la forța de întindere.

În cazul muşchilor netezi multiunitari nu se produc decât rareori potențiale de acțiune. Impulsul nervos determină descărcarea de mediatori (acetilcolină, adrenalină, etc.), care determină depolarizarea membranei şi contracție, fără apariția unor potențiale de acțiune. Explicația este că aceste fibre sunt prea mici pentru a putea genera un potențial de acțiune. În

cazul muşchiului neted visceral, fibrele nervoase vegetative formează rețele la suprafața muşchiului, fără a intra în contact direct cu fibrele musculare. În aceste joncțiuni difuze mediatorul este eliberat la distanțe relativ mari (nanometri, chiar micrometri) şi difuzează apoi spre fibrele musculare. Eliberarea mediatorului se face la nivelul varicozităților, ce se succedă de-a lungul traiectului nervos, acestea formând aşa-zisele joncțiuni de contact.

Mediatorii chimici cei mai răspândiți în cazul muşchilor netezi sunt *acetilcolina şi noradrenalina*. Acțiunea acestor substanțe diferă de tipul de receptor activat la nivelul sarcolemei. Când receptorul este excitator se produce o depolarizare lentă, care dacă atinge pragul de excitație, poate genera un potențial de acțiune. În cazul prezenței receptorilor inhibitori se produce o hiperpolarizare a membranei.

1.6.5.2. MECANISME HORMONALE

Contracția muşchilor netezi poate fi declanşată sau inhibată în absența oricăror influențe nervoase şi fără apariția unor potențiale de acțiune. În acest sens pot fi menționate efectele unor factori tisulari locali (O_2, CO_2, acid lactic, adenozina, K^+, Ca^{2+}, H^+) şi ai unor hormoni circulanți sau locali (noradrenalină, adrenalină, histamină, ocitocină, serotonină), care determină direct sau prin receptori excitatori sau inhibitori contracții, respectiv relaxări, fără variații semnificative ale potențialului de membrană.

1.6.6. MECANISMUL CONTRACȚIEI FIBREI MUSCULARE NETEDE

Asemănător muşchiului striat, muşchiul neted conține filamente de actină si miozină. Dintre proteinele reglatoare este prezentă doar tropomiozina. Un număr mare de filamente de actină este ataşat de aşa-numiții *corpi denşi*. O parte din aceşti corpi denşi sunt ataşați de membrana celulară, restul îşi mențin poziția în sarcoplasmă prin intermediul unui schelet format din proteine structurale, care leagă corpii denşi între ei. Unii dintre corpii denşi ataşați sarcolemei sunt legați între ei prin punți proteice intercelulare. Datorită acestor legături are loc transmiterea forței contracției de la o celulă la altă celulă. Printre numeroasele filamente de actină se află împrăştiate rare filamente de miozină. Ele au un diametru dublu față de al filamentelor de actină. (Figura nr.6.6).

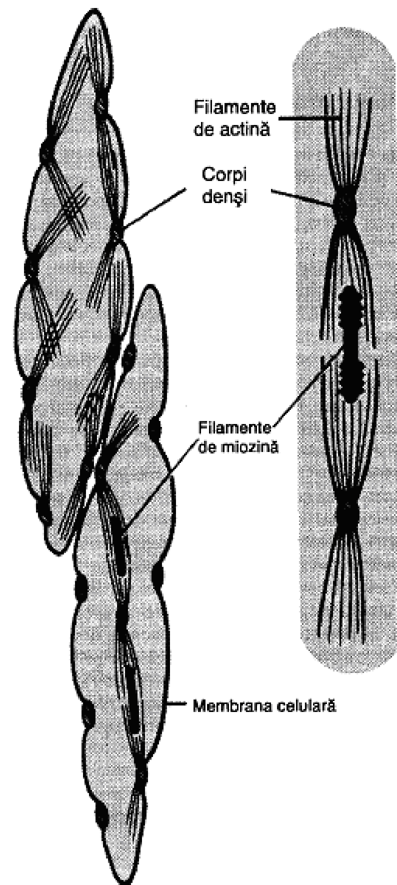


Figura nr. 1.6.6. Structura fizică a muşchiului neted. În partea stângă sus se observă că filamentele de actină pornesc din corpii denşi. În fibra din dreapta jos se observă relația filamentelor de actină cu cele de miozină. (după A.C.Guyton).

Cuplarea excitației cu contracția în muschiul neted se realizează, ca şi în muşchiul striat tot prin intermediul ionilor de calciu. Datorită slabei dezvoltări a reticulului sarcoplasmatic, calciul provine direct din mediul extracelular, pătrunzând prin canalele ionice deschise în momentul depolarizării. Durata necesară atingerii concentrației de cuplare este mult mai mare, iar perioada de latență, determinată de acest proces de difuziune este de circa 200 -300 ms. Datorită lipsei tuburilor în T, cisternele contactează direct sarcolema, potențialul de acțiune membranar putând să determine direct ieşirea Ca^{2+} din cisterne. Ionii de calciu acumulați în sarcoplasmă se fixează pe o proteină specifică-*calmodulina.* Calmodulina se leagă cu una din subunitățile polipeptidice uşoare ale capului polar miozinic (kinaza miozinică) sau determină activarea acestei subunități. Kinaza miozinică determină hidroliza ATP şi ca şi în cazul

muşchiului striat, cicluri de formare- desfacere a punților transversale actomiozinice şi glisarea, fenomene ce se desfăşoară însă cu o viteză redusă.

Relaxarea se realizează prin intervenția unei pompe de calciu (ATP-ază Ca^{2+} dependentă), care expulzează ionii de calciu din sarcoplasmă. Această pompă are o eficacitate redusă, comparativ cu pompa de calciu din pereții reticulului sarcoplasmatic. Datorită acestui fapt, concentrația Ca^{2+} scade lent, iar durata contracției este adesea de ordinul secundelor.

1.6.7. AUTOMATISMUL FIBREI MIOCARDICE

Automatismul cardiac constă în caracteristica unică a inimii de a-şi autogenera excitația. Celulele care au această proprietate *"celule pacemaker"* sunt situate în diverse regiuni ale țesutului specific. Particularitatea lor fiziologică esențială este depolarizarea diastolică spontană. În timpul acestei faze se acumulează în interiorul celulei sarcini pozitive, iar în exteriorul membranei sarcini negative. Când potențialul de membrană atinge valoarea prag (circa -50mV) se declanşează excitația celulei, adică depolarizarea rapidă. Caracteristic celulelor pacemaker este existența unui mic curent spre interior, datorat trecerii Na^{+} printr-un canal cationic nespecific, canal activat de însăşi polarizarea celulelor pacemaker.

În condiții normale nodulul sinusal este pacemaker-ul dominant, cu cea mai ridicată frecvență proprie de descărcare. Prin stimulii propagați, acesta depolarizează pacemaker-ii subsidiari şi de fapt întregul miocard. Dacă activitatea sinusală sau excitația, în drumul spre pacemaker-ul subsidiar sunt suprimate, pacemaker-ul subsidiar va intra în funcțiune după o perioadă de latență, iar frecvența descărcării sale creşte progresiv ("încălzire") până ce își va atinge ritmul propriu. Frecvența proprie de descărcare a unui pacemaker depinde de: panta depolarizării spontane, nivelul potențialului prag şi nivelul potențialului de repaus. Cu cât panta depolarizării este mai abruptă, potențialul prag mai mic şi potențialul de repaus mai puțin negativ, frecvența de descărcare va fi mai ridicată. Automatismul miocardic este modulat de sistemul vegetativ: stimularea beta adrenergică creşte automatismul, iar stimularea alfa adrenergică şi vagală (muscarinică) acționează invers.

2. FIZIOLOGIA MEDIULUI INTERN

2.1. APA ÎN ORGANISMUL UMAN

2.1.1. Rolurile apei în organism

Apa reprezintă constituientul de baza al tuturor ființelor vii. Ea îndeplineşte în organism numeroase roluri : 1) structural - apa se găseşte sub trei forme: *apa liberă*, care circulă intra şi extracelular; *apa legată,* fracțiunea fixată de macromoleculele organice, *apa structurală* intră în structura proteinelor, glucidelor şi lipidelor, când acestea sunt depozitate sub forma unor molecule mai mari. Spre deosebire de apa liberă, cea legată şi structurală nu sunt mobilizabile sub influența forțelor osmotice. 2) solvent, 3) rol în termoreglare

2.1.2. Repartiția apei în organism. Compoziția compartimentelor lichidiene

Organismul uman, conține apă în proporție de 50-60 % din greutatea corporală. Această proporție variază în funcție de: *vârstă, sex, suprafața corporală, starea de nutriție a organismului, gradul de activitate metabolică, organul sau țesutul studiat.*

La nou născut, apa reprezintă 80 % din greutatea corporală, în timp ce la adult ea devine 60 %. Obezitatea se însoțeste de o reducere a proporției de apă cu aproximativ 10%, față de cantitatea de apă existentă la persoanele de acelaşi sex şi vârstă, dar normoponderale. La femei, cantitatea de apă conținută în organism este uşor mai scazută (aproximativ 55 % la femei şi 60 % la barbați apă din greutatea corporală) .

Dintre țesuturi, cel mai mare procent de apă este deținut de plasma sanguină (90 %), urmată de substanța cenuşie (85 %), iar printre țesuturile cele mai sărace în apă sunt dentina (10%) şi smalțul dentar (2 %).

Volumul total de apă din organism este distribuit în două mari compartimente : *intracelular (LIC) şi extracelular (LEC)*, la care se adaugă un al treilea compartiment lichidian - *lichidul transcelular.* Sectorul transcelular include: lichidul din tubul digestiv, lichidul peritoneal, pericardic, pleural, lichidul articular, intraocular, lichidul cefalorahidian, endolimfa şi perilimfa. Toate acestea însumează în medie 1-2 litri, reprezentând 1-1,5 % din masa corporală.

Compartimentul *intracelular* reprezintă circa 40% din greutatea corporală, în timp ce compartimentul *extracelular* constituie 20% (Figura nr.8.1).

Apa extracelulară este alcătuită din *apa lichidului interstițial şi a plasmei sanguine.* Lichidul interstițial formează trei pătrimi din lichidul extracelular, iar plasma aproximativ o pătrime.

Sector intracelular 40%	Sector interstițial 15%	Sector Intra-vascular 4%
	Sector transcelular 1%	

Sector extracelular-20 %

Figura nr. 2.1. Compartimentele lichidiene ale organismului.

Compoziția lichidului **extracelular** şi în special a plasmei este printre cele mai constante din organism. Principalii cationi extracelulari sunt: sodiul (Na^+) - reprezintă peste 90% din totalul cationilor, potasiul (K^+), calciul (Ca^{2+}). Dintre anioni cea mai mare pondere o are ionul de clor (Cl^-), urmat de anionul bicarbonic (HCO_3^-), fosfat (HPO_4/$H2PO4^-$), sulfat($SO4^{2-}$), acizi organici şi proteine. În contrast cu lichidul extracelular, compartimentul **intracelular** conține cantități reduse de sodiu şi clor şi aproape deloc ioni de calciu, dar sunt prezenți în cantități crescute ionii de potasiu şi magneziu, alături de concentrații moderate de sulfați si fosfați. (Tabelul nr. 8.1).

Tabel nr. 2.1. Compoziția electrolitică a lichidului intracelular şi extracelular (după P. Kumar, M. Clark).

	Plasma (mmoli/l)	Lichid interstițial (mmoli/l)	Lichid intracelular (mmoli/l)
Na^+	142	144	10
K^+	4	4	160
Ca^{2+}	2,5	1,25	1,5
Mg^{2+}	1,0	0,5	13
Cl^-	102	114	2
$HCO3^-$	26	30	8
$PO4^{3-}$	1,0	1,0	57
$SO4^{2-}$	0,5	0,5	10
Acizi organici	6	5	
Proteine	16	0	55

Între compartimentele lichidiene ale organismului există o deplasare permanentă a apei şi a substanțelor micromoleculare, prin care se realizează unitatea umorală a organismului.

Membranele celulare sunt relativ impermeabile pentru cele mai multe dintre substanțele dizolvate. Când există o creştere a concentrației solviților de o parte a membranei celulare, apa va difuza prin membrana celulară spre partea respectivă. Această deplasare a apei

se numeste *osmoză* şi ea permite ca în decurs de câteva secunde sau minute să se realizeze echilibrul osmotic dintre cele două compartimente. (vezi cap. Presiunea osmotică a sângelui).

2.1.3. Echilibrul hidroelectrolitic al organismului

Volumul total de apă din organismul uman este constant, variațiile lui zilnice fiind mai mici de 1% din greutatea corporală, independent de aportul zilnic de lichide.

Aportul zilnic de apă

Apa provine in organism din două surse majore:

- sursa *exogenă* - apa consumată ca atare sau conținută în diferite alimente - 2100 ml
- sursa *endogenă* - este produsă în organism ca rezultat al oxidării principiilor alimentari, aproximativ 200-300ml /zi.

Eliminările zilnice de apă

Eliminarea apei din organism se face pe mai multe căi:

- *pierderea insensibilă de apă*- reprezintă pierderea continuă de apă prin evaporare de la nivelul tractului respirator şi prin difuziune la nivelul pielii - 700 ml /zi. Se desfăşoară continuu, fără a fi percepută conştient de persoană.
- *pierderea de apă prin transpirație sau perspirația sensibilă* - are valoarea de 100-200ml/zi.
- *pierderea de apă prin scaun* - este minimă, în jur de 100-150 ml apă/zi, dar această cantitate poate creşte de câteva ori în diareea severă sau scade la persoanele constipate.
- *pierderea de apă prin urină* - este reglabilă, eliminarea pe această cale are loc în funcție de starea de hidratare a organismului. Volumul de apă eliminat prin urină variază direct proporțional cu cantitatea de apă ingerată, fiind în medie de 1200-1400 ml/zi (Tabelul nr. 8.2).

Tabel nr. 2.2. Aportul şi eliminarea zilnică de apă.

APORT (ml/zi)	**ELIMINARE (ml/zi)**
Surse exogene- 2100ml/zi	Perspirație insensibilă – 700 ml/zi
Sursă endogenă (metabolism) –200 ml/zi	Perspirație sensibilă (transpirație) - 100 ml/zi
	Scaun –100 ml/zi
	Urină –1400 ml/zi
TOTAL = 2300 ml/zi	TOTAL = 2300 ml/zi

Menținerea echilibrului hidroelectrolitic (HE) necesită păstrarea constantă a osmolarității (Na^+) şi volumului compartimentelor lichidiene ale organismului. Pentru aceasta acționează câteva sisteme de control, care asigură egalitatea între aportul şi eliminările de apă şi sare din organism.

1) Mecanismul de control prin feed-back osmoreceptori – ADH- creşterea concentrației sodiului (Na^+) în LEC determină o variație similară a osmolarității LEC, care stimulează celulele cu rol de osmoreceptori din hipotalamusul anterior. Prin activarea acestora este indusă eliberarea ADH-ului din hipofiza posterioară. ADH-ul (hormonul antidiuretic) măreşte permeabilitatea pentru apă a porțiunii terminale a nefronului, determinând accentuarea reabsorbției acesteia din tubii uriniferi.

În situații contrare, când LEC devine hipoton (de exemplu ingestie crescută de apă sau redusă de săruri) este inhibată secreția de ADH şi se elimină apă în exces față de solviți (Na^+).

2) Mecanismul senzației de sete - centrul setei este situat în partea anterolaterală a nucleului supraoptic din hipotalamusul anterior, în aceeaşi arie care este implicată în sinteza ADH-ului. Factorii care stimulează senzația de sete sunt următorii: 1) deshidratarea intracelulară, 2) scăderea volumului LEC şi a presiunii arteriale inițiază mecanismul setei pe calea reflexului arterial baroreceptor şi a reflexului volum receptor, 3) angiotensina II

3) Mecanismul apetitului pentru sare

În reglarea apetitului pentru sare se pare că intervin aceeaşi centri nervoşi din hipotalamus, care condiționează şi senzația de sete.

4) *Mecanisme de reglare a excreției hidrosaline*

Prin capacitatea sa de a excreta o urină mai concentrată sau mai diluată, rinichii dețin un rol major în homeostazia hidrosalină a organismului. Excreția hidrosalină este reglată prin următorii factori:

- *presiunea arterială* - creşterea presiunii arteriale (PA) măreşte rata eliminării urinare a apei şi a sodiului. Scaderea PA (de ex: în hemoragie) determină stimularea reflexă a sistemului nervos simpatic (SNS) şi reducerea fluxului sanguin renal prin constricția arteriolelor renale, cu eliberarea în circulație de la nivelul celulelor juxtaglomerulare, presoreceptoare, a unei enzime proteolitice, *renina.* Aceasta prin acțiune asupra unei proteine plasmatice *angiotensinogenul*, determină formarea *angiotensinei I,* care ulterior este transformată de către enzima de conversie în *angiotensina II*. Aceasta din urmă acționează direct asupra celulelor zonei glomerulare a glandei suprarenale, stimulând eliberarea de aldosteron. Principală sa funcție este de a reabsorbi apa şi sodiul la nivelul tubilor renali distali.
- *aldosteronul* – determină reabsorbția sodiului care ajunge în tubul renal distal. Aceasta este asociată cu reabsorbția apei şi excreția potasiului.
- *angiotensina II-* secreția de angiotensină II este stimulată de scăderea ingestiei de sodiu, pe calea eliberării de renină de către aparatul juxtaglomerular. Angiotensina II stimulează senzația de sete şi secreția hipotalamică de ADH.
- *ADH (hormonul antidiuretic)* induce reabsorbția apei la nivelul tubului distal şi colector, ceea ce permite rinichilor să excrete un volum redus de apă, dar cu osmolaritate ridicată.
- *peptidul natriuretic atrial (PNA)-* este secretat de către fibrele musculare atriale ca răspuns la supradistensia atriilor determinată de creşterea volumului sanguin. PNA acționează asupra rinichilor, unde creşte rata filtrării glomerulare şi scade reabsorbția sodiului din tubii colectori. PNA are şi efect vasodilatator (scade PA) şi inhibitor al secreției de aldosteron şi ADH.

2.2. SÂNGELE

2.2.1. Volumul sanguin

Sângele este un țesut fluid, neomogen, alcătuit din două componente: *plasma*, în care sunt suspendate - *elementele figurate (eritrocitele, leucocitele si trombocitele).*

Volumul total de sânge existent în aparatul cardiovascular (volemia) reprezintă 7-7,5% din greutatea corporală. În condiții de repaus, aproximativ 30-40% din volumul sanguin total se află în viscere şi plexurile subpapilare cutanate. Acesta constituie sângele *stagnant* sau de *rezervă*, circa 2litri, restul de 3litri reprezintă volumul sanguin *circulant*. Din volumul sanguin total, un procent de 55% îl constituie faza lichidă - *plasma sanguină* şi 45% *elementele figurate.*

Procentajul volumetric al elementelor figurate (hematiilor) față de sângele total reprezintă *hematocritul*. Valoarea sa se modifică în raport cu:

- *sexul:* hematocritul are valoarea de 41-43% la femei și 44-46% la bărbați
- *vârsta*: la nou-născut, hematocritul = 56%, la 2-6 ani = 37%, la adult în medie = 45%.
- *locul recoltării sângelui*: hematocritul determinat din sângele arterial şi mai ales din cel capilar este mai scăzut decât hematocritul sângelui venos, excepție făcând hematocritul capilarelor splenice, care este de 70%.

Patologic hematocritul este redus în anemii, sângerări și crește în policitemie, plasmoragii, deshidratare.

2.2.2. Funcțiile sângelui

Funcțiile sângelui sunt reprezentate de funcțiile componentelor sale:

- *funcția respiratorie*- constă în vehicularea în dublu sens a gazelor respiratorii ; oxigenul fixat la nivel pulmonar este transportat către țesuturi, iar dioxidul de carbon, produs în urma arderilor tisulare, spre plămâni.
- *funcția nutritivă* - sângele transportă principiile alimentare sub formă utilizabilă metabolic (aminoacizi, acizi grași, monozaharide) de la nivelul tubului digestiv, unde sunt absorbite, spre toate țesuturile.
- *funcția excretorie* - produşii finali ai metabolismului (uree, acid uric, amoniac, corpi cetonici, acid lactic) sunt vehiculați în sens invers de la nivel tisular către organele de excreție (rinichi, plămân, piele).
- *funcția de apărare* - prin proteinele plasmatice de tipul imunglobulinelor și prin leucocitele sale, sângele asigură apărarea organismului față de pătrunderea agenților infecțioși.
- *funcția hemostatică* - o sângerare care interesează un vas de calibru mic sau mijlociu poate fi oprită spontan prin intervenția componentelor celulare (trombocitele) şi plasmatice (factorii coagularii) ale sângelui.
- *funcția de menținere a echilibrului acidobazic şi hidroelectrolitic*- prin sistemele tampon intraeritrocitare şi plasmatice sângele neutralizează în permanență cantitățile enorme de ioni de hidrogen, rezultate din metabolismul celular.
- *funcția termoreglatoare* - menținerea constantă a temperaturii corporale se realizează datorită căldurii specifice ridicate a apei din plasmă.

- *funcția circulatorie* - condiționează valoarea şi menținerea presiunii arteriale la niveluri corespunzătoare irigației tisulare.
- *funcția de coordonare umorală şi asigurarea unității organismului* - diferiți biocatalizatori (hormoni, enzime, vitamine, amine biogene) sunt transportați pe cale sanguină până la structurile celulare receptoare, contribuind împreună cu sistemul nervos la reglarea unor procese metabolice aflate la distanță de locul de sinteză al substanțelor biologic active.

2.2.3. Plasma sanguină

Plasma sanguină constituie partea lichidă a sângelui obținută în urma recoltării sângelui pe o substanță anticoagulantă. În aceste condiții, după câteva ore, sângele se separă în două porțiuni distincte: una inferioară, formată din elementele figurate şi alta superioară, reprezentată de un lichid clar, gălbui (datorită prezenței pigmenților biliari) numit *plasmă*. Dacă sângele este recoltat fără anticoagulant se separă de asemenea în două părți: una declivă, cheagul, alcătuit din fibrină şi elementele figurate şi alta superioară limpede şi gălbuie, *serul sanguin.*

Compoziția plasmei este foarte asemănatoare cu a lichidului interstițial; ea diferă în compoziție față de eritrocite. Plasma este formată din apă (90%) şi reziduu uscat (10%). Reziduul la rândul sau este alcătuit din substanțe organice (9g%) şi substanțe anorganice (1g%). Substanțele *organice*, după cum conțin sau nu azot în molecula lor se împart în: compuşi organici *neazotați- lipidele și glucidele* (1g%) şi compuşi organici *azotați* (8g%). Aceştia din urmă cuprind: substanțele azotate *proteice* şi substanțele azotate *neproteice (uree,acid uric, creatina, creatinina, bilirubina).*

Substanțele *anorganice* sunt reprezentate de sărurile minerale, care sunt aproape în totalitate disociate în anioni şi cationi. Ele se întâlnesc sub două forme: legate de proteinele plasmei (nedifuzibile) şi dizolvate în plasmă (difuzibile).

Proteinele plasmatice sunt un amestec heterogen de peste 100 de componente cu proprietăți şi funcții diferite. Cei trei litri de plasmă conțin 180-240 g proteine sau 6-8 g proteine la 100ml plasmă.

Clasic, proteinele plasmatice sunt împărțite în trei grupe**: *albumine, globuline şi fibrinogen***, cercetările moderne adăugând numai unele subfracțiuni în aceste grupe.

2.2.4. Proprietățile fizico- chimice ale sângelui

2.2.4.1. Culoarea

Depinde de nivelul saturației cu oxigen al hemoglobinei. La nivelul arterelor, unde hemoglobina este saturată aproape integral cu O_2, predomină *oxihemoglobina*, care dă culoarea roşu-aprins sângelui. În sectorul venos, ca urmare a cedării oxigenului țesuturilor, o mare parte din hemoglobină se transformă în *hemoglobină redusă*, aceasta din urmă conferind aspectul roşu închis sângelui venos. Depăşirea concentrației de 5g% hemoglobină redusă în sângele capilar determină apariția cianozei (tegumente si mucoase de culoare albastru- vinețiu).

2.2.4.2. Densitatea

Densitatea sângelui este influențată de numărul de elemente figurate şi de cantitatea substanțelor solvite în plasmă (în special proteine). Sângele total are densitatea cuprinsă între 1057-1067 g/l la bărbați, 1051-1061 g/l la femei şi 1048-1050 g/l la copii. Plasma are densitatea de 1024-1028 g/l, iar după îndepărtarea proteinelor ea devine 1006 g/l ; hematiile au densitatea cea mai ridicată (1095-1100 g/l). Variații *fiziologice* ale densității sângelui se înregistrează: după ingestia crescută de lichide, sarcină, densitatea scade ; în timpul efortului fizic, la persoanele care trăiesc la altitudini ridicate, densitatea sângelui depăşeşte valorile normale. Variațiile *patologice* pot fi sub formă : scăderi ale densității: hipoproteinemie, anemie, hemoragii (prin mobilizarea lichidului interstițial în spațiul vascular se produce o diluare a sângelui şi scăderea densității sale) ; creşteri ale densității sanguine apar în: hiperproteinemii, poliglobulie, deshidratare, stare de şoc.

2.2.4.3.Vâscozitatea

Vâscozitatea poate fi definită ca o proprietate a fluidelor de a opune rezistență la curgere, datorită frecării interioare. Între sânge şi peretele vascular, cât şi între moleculele compuşilor prezenți în sânge, există forțe de frecare care se opun curgerii sângelui. Cea mai mare frecare se înregistrează între peretele vascular şi coloana de sânge adiacentă lui. Această coloană periferică are cea mai redusă viteză de deplasare; se favorizează schimburile parietale prin prelungirea timpului de contact între sânge şi perete. Pe măsură ce înaintăm spre interiorul vasului, forțele de frecare dintre straturile concentrice de lichid diminuă.

Vâscozitatea prezintă importanță în hemodinamică. Ea favorizează transformarea curgerii intermitente a sângelui în curgere continuă. Este un factor determinant al rezistenței periferice pe care îl are de învins pompa cardiacă. Valoarea ei depinde de : numărul elementelor figurate (hematocritul)- este factorul principal care condiționează vâscozitatea, concentrația proteinelor plamatice (fibrinogen, globuline), capacitatea de deformare a hematiilor, temperatură .

Vâscozitatea sanguină are valoarea de 4,7 centipoise la bărbați şi 4,3 centipoise la femei. Pentru plasmă vâscozitatea este de 1,86 centipoise. (1 poise=10^{-1} pascali/secundă). Aprecierea acestor valori se face în raport cu vâscozitatea apei, care este egală cu 1.

Comment [ac1]:

În anemii sau hemoragii, vâscozitatea sanguină este mai redusă, iar în poliglobulie, leucemii, se modifică în sens invers. Prin creşterea vâscozității se crează condiții inadecvate de lucru inimii, care va fi nevoită să pompeze sângele în arborele circulator împotriva unei presiuni mai mari decât normal.

2.2.4.4. Temperatura

Temperatura sângelui variază între 37,5-38^{o}C, având o valoare maximă la nivelul organelor interne cu un metabolism intens (de exemplu, în hilul hepatic temperatura este de 40^{o}C) şi una minimă de 35-36^{o}C la nivel tegumentar, scrot şi plămâni.

Deplasarea continuă a sângelui prin arborele circulator contribuie la uniformizarea temperaturii şi ajută la transportul căldurii dinspre organele interne, unde temperatura este mai

ridicată, spre periferie (tegumente), unde are loc eliberarea acesteia prin iradiere, în cantități care depind de temperatura mediului ambiant.

2.2.4.5. Presiunea osmotică

Membranele celulare sunt selectiv permeabile pentru cele mai multe dintre substanțele dizolvate, dar foarte permeabile pentru apă. Ori de câte ori va exista o concentrație ridicată a substanței dizolvate (solvit) de o parte a membranei celulare, apa (solventul) va difuza prin membrana celulară spre regiunea în care concentrația substanței este mai mare. Difuziunea netă a apei (a solventului) printr-o membrană semipermeabilă (care permite trecerea solventului, dar nu şi a solvitului), din zona în care concentrația apei este mai mare spre partea în care concentrația apei este mai redusă se numeste *osmoză.*

Deplasarea moleculelor de apă poate fi oprită aplicând o presiune transmembranară , având sens opus procesului de osmoză. Această presiune care împiedică osmoza apei reprezintă *presiunea osmotică.* Presiunea osmotică generată într-o soluție de către particule, indiferent dacă acestea sunt molecule sau ioni, depinde de numărul de particule pe unitatea de volum și nu de masa acestora. Dacă o substanță disociază în doi sau mai mulți ioni, fiecare ion realizează o presiune osmotică. De exemplu, o soluție molară de clorură de sodiu (58,5g‰) dezvoltă o presiune osmotică de două ori mai mare decât o soluție molară de glucoză (180g‰), pentru că NaCl eliberează prin disociere două particule, în timp ce glucoza este nedisociabilă.

Capacitatea soluțiilor de a produce presiune osmotică este măsurată în osmoli. *Osmolul* reprezintă numărul de particule dintr-o moleculă gram de substanță nedisociabilă. Un mol de glucoză (180g glucoză) reprezintă un osmol de glucoză, pentru că glucoza nu disociază. În schimb, dacă substanța disociază în doi ioni, atunci un mol din acea substanță va conține doi osmoli, deoarece numărul de particule osmotic active este dublu. În mod curent pentru a exprima activitatea osmotică a soluțiilor din organism se foloseşte o unitate de o mie de ori mai mică, numită *miliosmol (mOsm).*

Aproximativ 80% din presiunea osmotică a plasmei şi a lichidului interstițial este datorată ionilor de Na^+, Cl^- şi HCO_3^- , pe când în spațiul intracelular ea este dată de ionii de K^+, în procent de circa 50%. Alături de electroliți şi substanțele organice cu moleculă mică (ureea, glucoza- câte 5 mOsm fiecare) contribuie la realizarea presiunii osmotice, dar într-o măsură mult mai redusă. Contribuția lor devine considerabilă în hiperglicemie şi uremie.

Concentrația osmolară a unei soluții poate fi exprimată în osmoli/kg apă şi se numeşte *osmolalitate* sau poate fi raportată la litru de soluție, când poartă numele de *osmolaritate*. În soluțiile diluate, aşa cum sunt fluidele organismului, aceşti doi termeni pot fi folosiți aproape sinonim.

Compartimentele lichidiene ale organismului au aceeași osmolaritate, de aproximativ 300 mOsm/l. Plasma, cu osmolaritatea de 300 mOsm/l are o presiune osmotică de 5443 mmHg (la temperatura de 37^oC).

Pentru a descrie osmolaritatea unei soluții față de plasmă se utilizează termenul de *tonicitate*. Soluțiile care au aceaşi osmolaritate cu a plasmei se numesc *izotone*. Soluția de clorură de sodiu 0,9g% şi cea de glucoză 5% sunt două exemple de soluții izotone, frecvent utilizate în administrare intravenoasă deoarece ele nu amenință tulburarea echilibrului dintre lichidul intracelular şi cel extracelular. Soluțiile a căror presiune osmotică este mai redusă decât cea a lichidelor organismului se numesc *hipotone*. Hipotonia plasmei poate fi produsă fie prin ingestia unui mare volum de lichide sau perfuzia unor soluții hipotone (osmolaritatea <300

mOsm/l), fie prin pierderi excesive de săruri. Soluțiile cu presiunea osmotică superioară celei plasmatice se numesc *hipertone*. Pentru realizarea echilibrului osmotic, apa din spațiul interstițial trece prin osmoză în plasmă, astfel încât spațiul extracelular devine hiperton. Urmare a acestui transfer are loc deplasarea apei din celule către mediul extracelular, rezultând un anumit grad de deshidratare intracelulară. Celulele îşi reduc volumul, până când cele două concentrații se egalizează.

2.2.4.6. Presiunea coloidosmotică

Presiunea coloidosmotică (oncotică) reprezintă presiunea osmotică dezvoltată de proteinele plasmatice. Deoarece proteinele sunt macromolecule care nu pot străbate porii membranei capilare, ele sunt responsabile de presiunea osmotică generată la nivelul membranei capilare. Proteinele contribuie la presiunea osmotică totală a plasmei cu 28 mmHg (25-30 mmHg).

Deși presiunea oncotică reprezintă o mică parte din valoarea presiunii osmotice care se exercită la nivelul membranelor celulare, ea joacă un rol deosebit de important în menținerea volumului sanguin şi interstițial. Ea tinde pe de o parte să rețină, iar pe de altă parte să readucă apa din țesuturi în capilare şi este constantă de-a lungul întregului capilar. Presiunea coloidosmotică prin alternanță cu presiunea hidrostatică asigură un continuu schimb dinspre sânge spre țesuturi la nivelul capătului arterial al capilarelor şi în sens invers la nivelul capătului venos.

2.2.5. Echilibrul acido- bazic. pH-ul sângelui

Menținerea constantă a concentrației ionilor de hidrogen (H^+) are o importanță vitală pentru metabolismul celular. Modificări minime ale titrului acestor ioni produc alterări ale ratei reacțiilor chimice intracelulare, unele fiind încetinite, iar altele accelerate.

Producția zilnică a ionilor de hidrogen este enormă, aproximativ 10-15 moli H^+. Ionii de hidrogen provin din respirația tisulară, din disocierea acizilor organici şi din dietă.

Protonii se găsesc în concentrații foarte reduse în fluidele organismului, de numai 40nEq/l. Pentru exprimarea concentrației H^+ se utilizează termenul de pH, care este legat de concentrația protonilor (H^+) prin următoarea formulă:

$$pH = \frac{1}{\log(H)} = -\log(H)$$

Dacă (H^+) este 40 nEq/l, atunci pentru pH se obține valoarea de 7,4. pH-ul sângelui arterial este 7,4, iar a celui venos şi al lichidului interstițial este de 7,35, datorită unei cantități suplimentare de CO_2 eliberate de țesuturi. pH-ul intracelular este uşor mai redus decât cel plasmatic, variind între 6,9 şi 7,4. Limita inferioară a pH-ului sanguin compatibilă cu supraviețuirea este de 7, iar cea superioară de 7,7.

Scăderea pH-ului sanguin sub 7,4 defineşte starea de *acidoză*, în timp ce creşterea peste această cifră, corespunde stării de *alcaloză*.

Menținerea constantă a pH-ului mediului intern este realizată prin mecanisme:

- fizico-chimice: sistemele tampon

- biologice: plămâni, rinichi, ficat, tub digestiv, tegumente.

Sistemele tampon sunt prezente în toate umorile organismului; ele se combină imediat cu acizii sau cu bazele, prevenind modificările mari de concentrație ale H^+.

Un *sistem tampon* este amestecul în soluție a două substanțe cu acțiuni complementare. Una dintre ele se opune scăderii pH-ului determinată de adaosul unui acid, iar cealaltă împiedică creşterea pH-ului, cauzată de adăugarea unei baze. Aceste două substanțe din compoziția oricărui sistem tampon pot fi un acid slab şi sarea lui cu o bază tare (se opune acțiunii acizilor) sau o bază slabă şi sarea ei cu un acid tare (se opune acțiunii bazelor).

Principalele sisteme tampon ale organismului sunt : acid carbonic/bicarbonat de sodiu, fosfat acid de sodiu/fosfat disodic, proteină acidă/proteinat bazic, oxihemoglobină/oxihemoglobinat de potasiu. Aceste sisteme tampon se găsesc în plasmă, eritrocite, lichid interstițial şi intracelular.

2.2.5.1 Sistemul tampon Acid carbonic - Bicarbonat

Este cel mai important sistem tampon al mediului extracelular din punct de vedere cantitativ, de aceea pH-ul sângelui depinde în primul rând de concentrațiile componentelor acestui sistem. Pentru fiecare sistem tampon există o relație matematică între raportul concentrațiilor elementelor acide şi bazice pe de o parte şi pH-ul soluției, de cealaltă parte. Formula care redă această relație este ecuația HENDERSON-HESSELBALCH:

$$pH = pK + \log \frac{(baza)}{(acid)}$$

unde pK = - logK. (K -reprezintă constanta de disociere a acidului);

$$K = \frac{(H) \times (B)}{(A)}$$

pK este egal cu pH-ul unei soluții în care un acid este 50% ionizat. pK este caracteristic fiecărui acid; cu cât acesta are o valoare mai mare, cu atât acidul este mai slab.

În cazul sistemului tampon al bicarbonatului, ecuația devine:

$$pH = pK + \log \frac{(HCO_3)}{H_2CO_3}$$

în care

$$pK = 6{,}11 .si. \frac{(HCO_3)}{H_2CO_3} = 20$$

se obține pH= 6,11 + log 20 = 6,11+ 1,24 = 7,35

Concentrația acidului carbonic nedisociat nu poate fi măsurată, pentru că el disociază rapid în H_2O şi CO_2 sau în H^+ şi HCO_3^-. CO_2 dizolvat în sânge este proporțional cu cantitatea de H_2CO_3 nedisociată. Nivelul CO_2 dizolvat în sânge poate fi exprimat ca presiunea parțială a CO_2 (PCO_2) înmulțită cu coeficientul de solubilitate al dioxidului de carbon, egal cu 0,03 mmoli/mmHg. Înlocuind în ecuația Henderson-Hesselbalch, H_2CO_3 cu PCO2 x 0,03 obținem:

$$pH = 6{,}1 + \log \frac{(HCO_3)}{0{,}03 \times PCO_2}$$

Când se modifică concentrația ionului bicarbonat din lichidul extracelular apare *acidoza sau alcaloza metabolică*, în timp ce variații ale presiunii parțiale ale CO_2 definesc *acidoza sau alcaloza respiratorie*: (HCO_3^-) - crește în alcaloza metabolică

(HCO_3^-) - scade în acidoza metabolică

PCO_2 - crește în acidoza respiratorie

PCO_2 - scade în alcaloza respiratorie

Importanța sistemului acid carbonic-bicarbonat de sodiu este datorată și faptului că ambele componenete ale tamponului sunt reglate prin mecanisme biologice: PCO_2, prin rata ventilației pulmonare, iar concentrația bicarbonatului prin rata eliminării renale.

Fenomenul de membrană Hamburger constituie ansamblul de fenomene prin care se generează bicarbonatul de sodiu la nivel eritrocitar, necesar pentru neutralizarea sarcinilor acide nevolatile. (Figura nr. 8. 2)

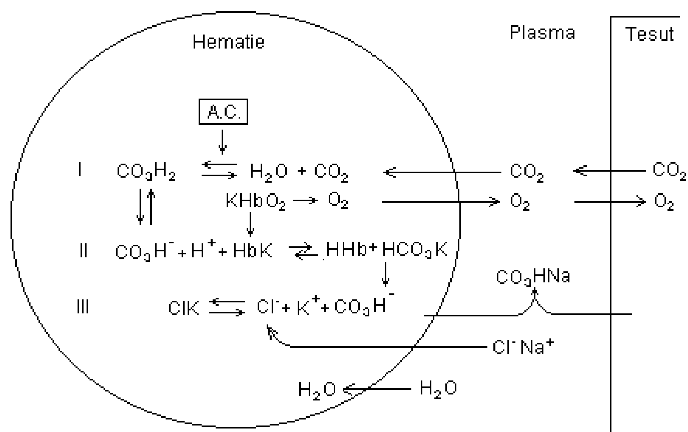


Figura nr. 2.2. Fenomenul de membranã Hamburger (AC=anhidraza carbonicã).

2.2.5.2. Mecanisme biologice de reglare a echilibrului acidobazic

Mecanismele biologice de reglare a echilibrului acidobazic reprezintă a doua linie de apărare față de variațiile concentrațiilor ionilor de hidrogen.

Plămânii- elimină CO_2 rezultat din procesele metabolice intracelulare (aciditatea volatilă). Se reglează astfel presiunea parțială a CO_2 în mediile biologice ale organismului.
Concentrația CO_2 dizolvat în sânge este proporțională cu concentrația H^+, de aceea creșterea concentrației CO_2 în lichidele organismului determină o reducere a pH-ului spre acidoză, iar scăderea CO_2 este urmată de variații ale pH-ului către domeniul alcalin.

Rinichii- participă la menținerea balanței acidobazice prin excreția sarcinilor acide nevolatile, cuplată cu reabsorbția bicarbonatului de sodiu. În condiții mai rare de producere a unei alcaloze, rinichii alcalinizează urina prin eliminarea urinară crescută de bicarbonat,

limitarea secreției de protoni, diminuarea secreției tubulare de amoniac şi creşterea excreției de fosfat disodic (elementul bazic al tamponului fosfaților) în urina finală.

Mecanismul renal, el este cel mai eficient, putând funcționa continuu ore sau zile până când pH-ul este readus la valoarea normală.

Tubul digestiv- prin secretia H^+ în timpul digestiei gastrice, dar şi al bicarbonatului de sodiu în secrețiile digestive alcaline (suc pancreatic şi intestinal), tubul digestiv reprezintă o cale de eliminare a sarcinilor acide sau alcaline.

Ficatul- intervine în metabolizarea unor acizi proveniți din catabolizarea glucidelor (acid lactic, piruvic), proteinelor (acid sulfuric, fosforic) şi lipidelor (corpii cetonici, acizii graşi liberi) pe care fie îi oxidează, fie îi prelucrează prin conjugarea cu sulf (sulfoconjugarea) sau cu acid glicuronic (glicuronoconjugare). În insuficiența hepatică apare o stare de acidoză metabolică.

Tegumentul- prin secreția sudorală se elimină cantități variabile de acid lactic şi acid uric.

2.2.5.3. Variațiile pH-ului sanguin

Acidoza metabolică - se caracterizează prin scăderea bazelor tampon ale organismului. Apare în timpul fazei intestinale a digestiei, în cetoacidoza diabetică, insuficiența renală, diaree.

Acidoza respiratorie – se defineşte prin creşterea presiunii parțiale a dioxidului de carbon. Este consecința hipoventilației pulmonare (BPCO, miastenia gravis, intoxicații medicamentoase).

Alcaloza metabolică – este rezultatul unui exces de bicarbonat sau al unui deficit de acizi nevolatili în lichidul extracelular. Cele mai comune circumstanțe sunt: ingestia de substanțe alcaline, varsăturile, hiperaldosteronismul, sindrom Cushing.

Alcaloza respiratorie- presiunea parțială a CO_2 scade sub 35mmHg. Poate să apară în: efrotul fizic, febră, intoxicații cu salicilați isterie, adaptarea la altitudine.

Acidoza area un efect deprimant asupra sistemului nervos central, în timp ce alcaloza determină hiperexcitabilitatea sa.

2. 3. FIZIOLOGIA HEMATIEI

2.3.1. Morfofiziologia funcțională a hematiei

La examenul microscopic al sângelui se observă trei tipuri de elemente figurate:

- globulele roşii (hematii sau eritrocite)
- globulele albe (leucocite)
- plăcuțele sanguine (trombocite).

Hematiile sunt celule fără nucleu, de forma unor discuri biconcave, bogate în hemoglobină, care supraviețuiesc în medie 120 zile de la lansarea în circulație. Forma şi structura lor reprezintă o adaptare morfologică la funcția de transport a gazelor respiratorii. Privite din față, hematiile apar ca nişte discuri rotunde sau uşor ovalare, cu centrul de culoare mai deschisă

şi periferia mai intens colorată roşu-portocaliu. Acest aspect se datorează variației grosimii hematiei, care la centru măsoară 1,5 µm, iar la periferie 2,5µm. Privită din profil, hematia se prezintă ca o halteră, imagine ce sugerează forma de disc biconcav.

Hematiile suspendate în plasmă sau pe frotiul proaspăt au diametrul de 7,5-8,3 µm, iar pe frotiul uscat de 7,2 µm (Figura nr. 8.3).

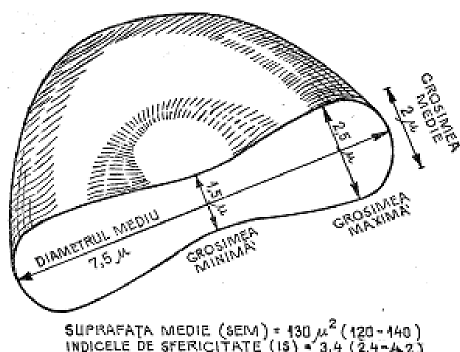


Figura nr. 2.3. Dimensiunile şi forma hematiei normale.

Volumul mediu al hematiei este de 83-93 µm^3, iar suprafața de 125-145 µm^2.

Patologic pot apare hematii cu aspect şi dimensiuni modificate. Hematiile care au diametrul mai mic de 7µm se numesc *microcite*, iar cele cu diametrul peste 8,5 µm *macrocite* sau chiar peste 12µm *megalocite*. Microcitele sunt caracteristice anemiei feriprive, iar macrocitele apar în tulburări de nutriție (deficit de vitamina B_{12}, acid folic) şi boli hepatice. Această variație a dimensiunilor hematiilor se numeşte *anizocitoză (*semnifică populații celulare diferite ca vârstă), în timp ce abaterile de la forma normală de disc biconcav, reprezintă *poekilocitoza.* Durata normală de viață a hematiilor este de 110-130 zile, după care sunt hemolizate de macrofagele sistemului reticuloendotelial.

2.3.1.1. Numărul de hematii

La bărbați numărul normal de hematii este în medie de 5,2 milioane/mm^3 (± 300000), iar la femei, 4,7milioane/mm^3 (± 300000). La nou-născut concentrația hematiilor este cuprinsă între 4,8-6 milioane/mm^3. Variații ale numărului de hematii apar atât în condiții fiziologice cât şi patologice.

Variațiile fiziologice se înregistrează în funcție de următorii factori: *sex*- numărul de eritrocite mai mare la bărbați ; *vârstă* - la vârstele tinere, caracterizate printr-un metabolism intensificat, numărul de hematii este mai mare. Nou-născutul prezintă la naştere o poliglobulie compensatoare la hipoxia intrauterină, care atinge valoarea de 5-6000000 hematii/mm^3. La vârstnici numărul de hematii este mai redus ; *altitudinea* – la persoanele care trăiesc la altitudini cuprinse între 4000-5000 m, numărul de hematii poate să crească cu până la 30% peste valoarea normală; *efortul fizic* - în timpul activității fizice se produce o creştere tranzitorie a numărului

hematiilor circulante ; *alimentația* - în perioada postdigestivă, datorită absorbției hidrice, volumul sanguin crește ușor, realizându-se o hemodiluție, însoțită de scăderea aparentă a numărului de hematii ; *starea de hidratare a organismului* - deshidratarea produce hemoconcentrație, iar hiperhidratarea determină reducerea numărului de globule roșii.

Variații patologice

Scăderea numărului de hematii sub limita inferioară a normalului este denumită *anemie*, iar creșterea peste 6 milioane/mm^3, reprezintă *poliglobulia* sau *policitemia.* Unul din efectele majore ale anemiei este suprasolicitarea prin volum a pompei cardiace, care poate deveni și mai importantă când persoana anemică depune un efort fizic.

Poliglobulia poate să fie : *primară,* numită și policitemia vera, în care numărul de hematii ajunge până la 7-8milioane hematii/mm^3, iar hematocritul la 60-70% și *secundară* hipoxiei tisulară, cauzată de: reducerea nivelului de oxigen în aerul inspirat (poliglobulia de altitudine), insuficienta eliberare a oxigenului către țesuturi (insuficiența cardiacă), afecțiuni în care oxigenarea sângelui la nivel pulmonar este alterată (fibroze pulmonare, BPCO).

2.3.1.2. Structura hematiei

Hematia este formată dintr-o membrană, ce delimitează citoplasma lipsită de nucleu și organite celulare.

Membrana eritrocitară - reprezintă o barieră selectivă la nivelul căreia au loc schimburi între celulă și mediul înconjurător. Are o structură complexă, tristratificată, formată din molecule proteice atașate de dublul strat lipidic (Figura nr. 8.4).

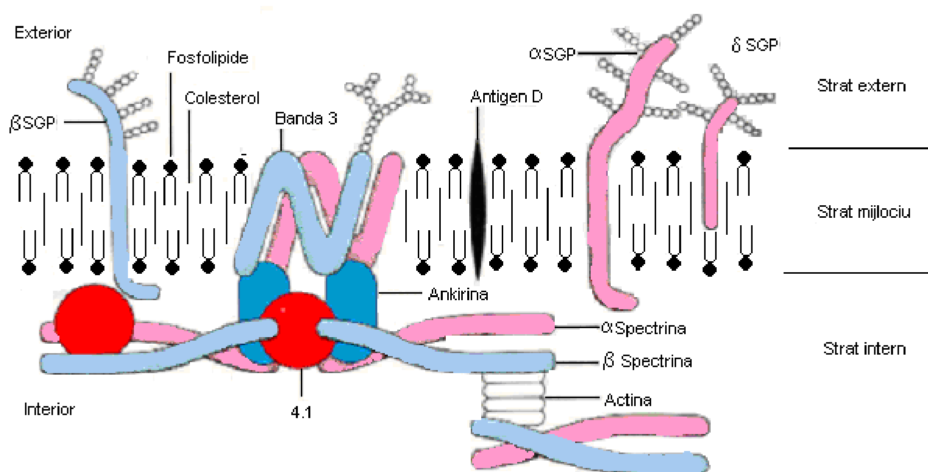


Figura nr. 2.4. Structura membranei eritrocitare (după P.Kumar, M.Clark).

La nivelul membranei s-au identificat pompe pentru sodiu, potasiu, calciu, bicarbonați, glutation. Proteinele membranare : spectrina, ankirina, proteina 4.1 au un rol important în menținerea formei de disc biconcav a hematiei.

Citoplasma- conține apă (65%) și reziduu uscat (35%), din care hemoglobina reprezintă 90%. Fiecare hematie conține 300 de milioane de molecule de hemoglobină. Înafară de hemoglobină din compoziția reziduului mai fac parte: glucide, lipide, proteine- 9% din compoziția hematiei. Proteinele sunt reprezentate de enzime implicate în metabolismul eritrocitar, proteine nehemoglobinice, aminoacizi liberi, nucleotide. Dintre substanțele anorganice predomină potasiul și clorul.

2.3.2. HEMATOPOEZA

2.3.2.1. Hematopoeza la adult (postnatală)

Hematopoeza reprezintă procesul de reînnoire continuă a elementelor figurate. În măduva osoasă există celule denumite *celule stem pluripotente hematopoetice* (CSPH), din care provin toate celulele sanguine. Aceste celule se reproduc pe toată durata vieții individului. Numărul celulelor stem scade odată cu vârsta. Partea cea mai numeroasă a celulelor stem pluripotente se diferențiază, dând naştere celor două celule *stem multipotente*: *mieloidă* (CFU-GEMM = unități formatoare de colonii granulo-eritro-megacario-monocitare) şi *limfoidă* (CFU-L = unități formatoare de colonii limfocitare). Celula stem multipotentă mieloidă prin diferențiere dă naştere seriilor: eritrocitară (BFU-E), granulomonocitară (CFU-GM) şi megacariocitară (CFU-MEG). Din celula stem limfoidă provin limfocitele B şi T. După transformarea blastică a celulelor progenitoare angajate iau naştere precursorii, primele celule identificabile morfologic: proeritroblastul, mieloblastul, megacarioblastul şi limfoblastul. Aceşti precursori se divid, se maturează, generând produșii finali ai hematopoezei, celulele sanguine circulante.

Hematopoeza este regată de anumiți factori de creştere şi diferențiere.

Factorii de creştere sunt glicoproteine, produși de celulele stromale ale măduvei hematogene, ca răspuns la situațiile de stres, cum ar fi: pierderea de sânge, anemia, invazia microbiană. S-au identificat două categorii de factori de creştere:

- *factori care stimulează celulele stem pluripotente pentru a forma elementele precursoare ale liniilor* Din această categorie fac parte: interleukina IL 3, IL 1, IL 6 (Figura nr.8.5).

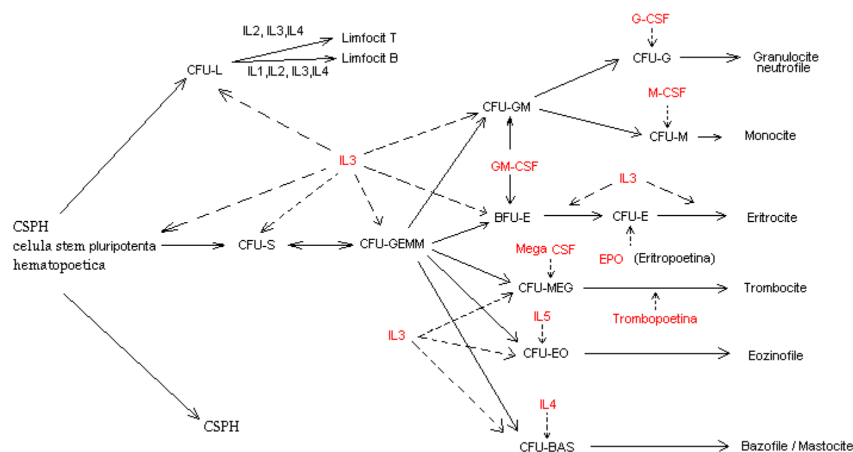


Figura nr. 2.5. Schema hematopoezei la adult (după P.Kumar şi M. Clark, adaptată).

CFU= unități formatoare de colonii, CFU-S= unități formatoare de colonii splenice, CSPH= celula stem pluripotentă hematopoetică, CFU-L= unități formatoare de colonii limfocitare, CFU-GEMM= unități mixte formatoare de colonii cu potențial de dezvoltare spre liniile granulocitară, eritrocitară, monocitară şi megacariocitară.; BFU-E= unitate explozivă formatoare de eritrocite, CFU-E= CFU eritrocitare, CFU-GM= CFU granulocitare şi monocitare, CFU-G= CFU granulocitare, CFU-M= CFU monocitare, CFU-MEG= CFU megacariocitare, CFU-EO= CFU eozinofile, CFU-BAS = CFU bazofile, Il 1, 2, 3, 4, 5 =interleukinele 1, 2, 3, 4, 5, G-CSF= factor de stimulare a coloniilor de granulocite, M-CSF= factor de stimulare a coloniilor de monocite, MEG-CSF= factor de stimulare a coloniilor de megacariocite, GM-CSF= factor de stimulare a coloniilor de granulocite/monocite.

-factorul de stimulare a coloniilor de granulocite/monocite sau GM-CSF (granulocyte/monocyte colony stimulating factor) .

- *factori care stimulează proliferarea şi maturarea celulelor precursoare angajate*

Această clasă include:

-eritropoetina

-trombopoetina

-factorul de stimulare a coloniilor de granulocite(G-CSF)

-factorul de stimulare a creşterii coloniilor de monocite/macrofage (M-CSF)

-interlukinele 3,4,5

Au fost descrişi şi *factori inhibitori* ai hematopoezei, dintre care amintim: - inhibitorul celulelor stem (ICS), interferonii alfa şi gama, factorul de necroză tumorală, factorul de creştere transformator beta, factorul plachetar 4.

2.3.2.2. Hematopoeza la embrion şi făt (prenatală)

Hematopoeza parcurge trei etape în timpul dezvoltării intrauterine a ființei umane:

I. <u>Etapa mezoblastică</u>

Procesul începe în săptămana a treia (S_3) a vieții intrauterine, la nivelul insulelor sanguine ale mezodermului sacului vitelin. Primele celule ale acestor insule sunt hemangioblaştii, ce se diferențiază în două direcții:

a) celulele periferice se dispun într-o rețea neregulată de celule alungite cu prelungiri, care se unesc, formând un tub endotelial -vasul sanguin primitiv.

b) celulele centrale din care se diferențiază eritroblaştii primitivi, cu morfologie asemănătoare megaloblaştilor. Hemoglobină sintetizată în acestă perioadă este hemoglobina embrionară Gower 1 ($\varepsilon2\xi2$) și Gower 2 ($\alpha2\varepsilon2$).

II. Etapa hepatosplenică

Începe din săptămana a şasea (S_6), atingând apogeul între lunile 3 şi 5 (L_3-L_5), apoi descreşte treptat până la naştere. Eritrocitele produse în această etapă sunt anucleate şi conțin hemoglobină fetală ($\alpha2\gamma2$). Activitatea hematopoetică în această fază este amplificată de contribuția splinei care este mai activă pe linia limfoidă, precum şi de timus şi ganglionii limfatici, care produc numai limfocite. După naştere hematopoeza splenică este limitată la producerea de limfocite. Splina şi ficatul păstrează o parte din potențialul hematopoetic prenatal, putând deveni în anumite condiții (anemii cronice, leucemii) sediul unei hematopoeze extramedulare.

III. Etapa medulară (mieloidă) a hematopoezei debutează odată cu apariția centrilor de osificare în cartilajele oaselor lungi, în lunile 4-5 (L_4-L_5) ale vieții fetale. Din luna a şaptea (L_7), măduva osoasă devine cel mai important sediu al hematopoezei, iar după naştere, exceptând unele condiții patologice, unicul centru al hematopoezei. Eritrocitele produse sunt macrocite anucleate, care conțin hemoglobină fetală (HbF-$\alpha2\gamma2$) şi hemoglobină adultă (HbA-$\alpha2\beta2$).

La naştere măduva hematopoetică (roşie) este ubicuitară, însă progresiv activitatea ei se restrânge. Începând din adolescență, singurele sedii cu hematopoeză activă sunt la nivelul oaselor craniului, coastelor, sternului, claviculei, vertebrelor şi zonelor epifizare ale oaselor lungi.

Cavitățile medulare restante se încarcă cu lipide şi măduva roşie se transformă în măduvă galbenă. Un organism adult are aproximativ 1,7 litri de măduvă. Dacă apar situații care solicită hematopoeza are loc un proces invers, de transformare a măduvei galbene în măduvă roşie şi o amplificare corespunzătoare a eritropoezei. Între măduva roşie şi cea galbenă există pe tot parcursul vieții un echilibru dinamic, menținut prin mecanisme neuroendocrine.

2.3.3. Eritropoeza

Procesul de formare exclusivă a eritrocitelor desemnează *eritropoeza*. Acesta are loc la nivelul măduvei ososase şi parcurge mai multe etape (Figura nr. 8.6).

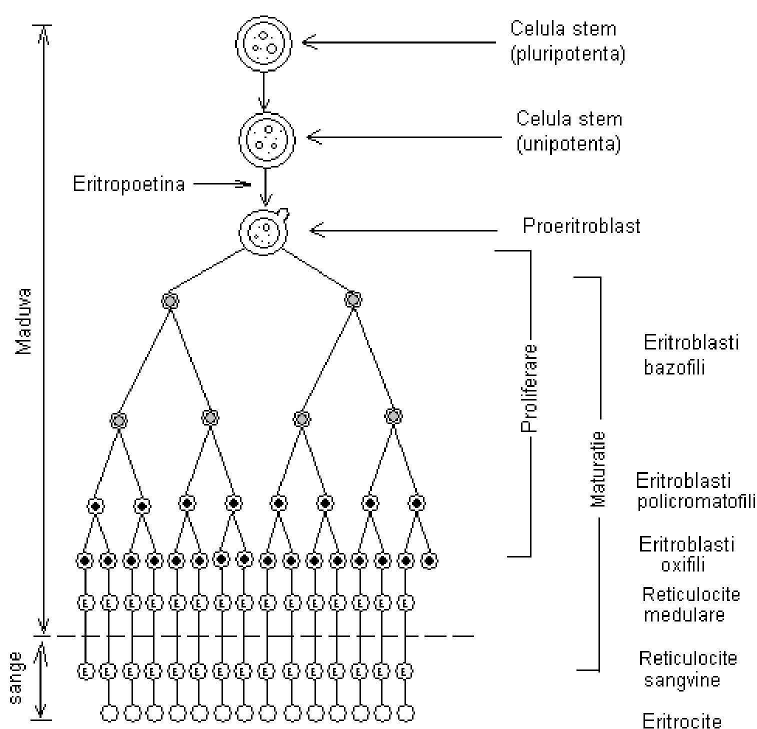


Figura nr. 2.6. Schema eritropoezei.

În condiții de stimulare corespunzătoare, celula angajată eritroid CFU-E (colony forming unit-erythroid = unitate formatoare de colonii eritroide) dă naştere unui număr mare de *proeritroblaşti*-primele celule ale seriei roşii. Prin diviziuni succesive proeritroblastul dă naştere *eritroblastului bazofil.* Eritroblastul bazofil se angajează într-o nouă diviziune, rezultând *eritroblastul policromatofil.* Raportul nucleo-citoplasmatic diminuă şi mai mult în acest stadiu. Citoplasma începe să se încarce cu hemoglobină, căpătând o serie de nuanțe de la albastru-violet la roz cenuşiu. Prin diviziunea eritroblastului policromatofil se formează doi *eritroblaşti acidofili sau ortocromatofili.*. Eritroblastul acidofil pierde nucleul prin expulzie sau *carioliză*. În această etapă celula este încărcată în proporție de circa 80% cu hemoglobină, iar citoplasma este net acidofilă.

Celulele seriei roşii, de la proeritroblast până la eritroblastul acidofil se găsesc în măduvă. După pierderea nucleului, eritroblastul acidofil devine *reticulocit*. Acesta îşi păstrează încă mitocondriile şi câteve filamente de ARN, evidențiabile prin colorația cu albastru briliant cresil. Reticulocitele părăsesc măduva şi trec în circulație, unde se maturează (se continuă sinteza restului de 20% de hemoglobină şi se pierd toate organitele celulare) şi după 48 de ore se transformă în *eritrocit.* Trecerea reticulocitelor în circulație se face prin efracția peretelui sinusurilor medulare, datorită presiunii exercitate de acumularea celulelor seriei eritrocitare.

Procesul de lansare în circulație se numeşte *citodiabază* şi este caracteristic doar celulelor care posedă o anumită deformabilitate, însuşiri care se accentuează odată cu maturarea lor.

Durata totală a eritropoezei, de la proeritroblast până la stadiul de reticulocit este de 3-5 zile. Elementul final al seriei este eritrocitul, ce conține în citoplasmă o mare cantitate de hemoglobină.

2.3.3.1. Reglarea eritropoezei

Reglarea eritropoezei se realizează de către *eritropoetină*, o glicoproteină cu greutatea moleculară de 30000 D, secretată de rinichi, ca răspuns la hipoxie. Eritropoetinaeste secretată de către celulele interstițiale, adiacente tubului renal proximal, care sunt stimulate prin intermediul unui senzor local (probabil o proteină hemică), sensibil la hipoxemie.

Orice situație generatoare diminuarea aportului de oxigen la țesuturi (anemii posthemoragice, hipoxia de altitudine) sau un aport de O_2 inadecvat cerințelor (efort fizic), este urmată de mărirea secreției de eritropoetină, creşterea masei eritrocitare şi ameliorarea aportului de oxigen către celule.

În condiții normale 85% din cantitatea de hormon este produsă de rinichi, iar restul de ficat. Ajunsă în măduva hematogenă, eritropoetina activează receptori specifici de la nivelul celulelor eritroide progenitoare şi condiționează proliferarea şi diferențierea acestora în hematii mature. Acțiunea eritropoetinei se exercită în special asupra celulei stem angajată eritroid, a cărui transformare în proeritroblast o stimulează, dar şi asupra celorlalte elemente precursoare. Sub acțiunea acestui hormon, durata maturării hematiilor se reduce de la 5 la 2-3 zile.

Înafară de presiunea parțială a oxigenului tisular, secreția de eritropoetină este reglată şi de alți factori, dar într-o măsură mai redusă. Aceştia sunt reprezentați se sistemul nervos, prostaglandine, hormoni.

Prostaglandinele vasodilatatoare (PgE_2) au o acțiune stimulatoare asupra eritropoezei, atât directă prin activarea precursorilor eritroizi, cât şi indirectă prin creşterea eliberării hormonului de către celulele formatoare.

Hormonii: androgeni, somatotrop, tiroidieni, mineralocorticoizi, alături de catecolamine stimulează sinteza eritropoetinei, în timp ce antagoniştii adenosinei (Teofilina) o inhibă.

În eritropoeză mai intervin și alți factor care au un rol catalitic: cupru, cobalt, vitamina PP, B_6, B_{12}, acidul folic.

În prezent pentru tratamentul anemiilor secundare bolilor renale cronice este utilizată *Eritropoetina umană recombinată (Epoetina)*.

2.3.4. Sinteza hemoglobinei

Hemoglobina este principalul constituient al hematiei. Ea este o feroproteină, cu greutatea moleculară de 64458 D.

Figura nr. 2.7. Structura moleculei de hemoglobină (M= metil, V= vinil, P= acid propionic). (după P.Kumar, M.Clark)

Hemoglobina este un tetramer, alcătuit din patru subunități egale. Fiecare monomer conține o grupare prostetică *hemul* și o grupare proteică *globina,* cu masa moleculară de 16000 D (Figura nr. 8.7.).

Sinteza hemului are loc în mitocondrii, iar a globinei la nivelul ribozomilor. Hemul este format din protoporfirina IX și fier. Întrucât fiecare moleculă de hemoglobină conține patru grupări hem, vor exista patru atomi de fier în fiecare moleculă. De fiecare dintre acești atomi de fier se leagă o moleculă de oxigen. O moleculă de hemoglobină transportă 4 molecule de oxigen.

Secvența și numărul aminoacizilor din structura lanțurilor prezintă variații în funcție de: specie, vârstă sau condiția patologică. Se cunosc șase tipuri de lanțuri polipeptidice normale, notate cu: alfa, zeta (formate din 141 aminoacizi) beta, gama, delta, epsilon (alcătuite din 146 resturi de aminoacizi).

După sinteza lanțurilor globinice, acestea dimerizează spontan și se cuplează cu gruparea prostetică hem, rezultând monomerul de Hb. Prin asocierea spontană a patru lanțuri de Hb (2 alfa și 2 beta) se formează molecula de hemoglobină (Figura nr.8.8.).

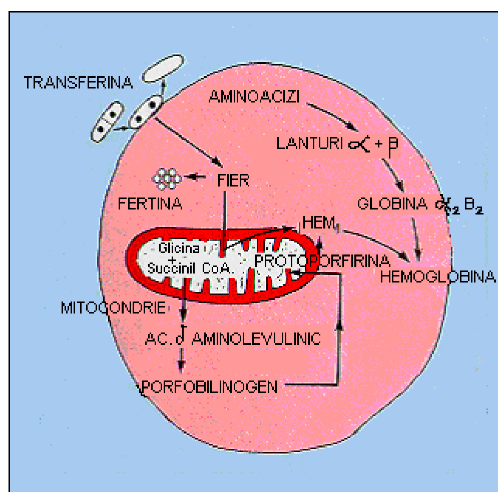


Figura nr. 2.8. Sinteza hemoglobinei (după P. Kumar, M. Cark).

Hemoglobina conține o pereche de lanțuri polipeptidice de un tip şi o pereche de alt tip. Hb adultă (HbA) este alcătuită din două lanțuri alfa şi două lanțuri beta. Eritrocitul adultului conține în proporție de 97-98% HbA, un procent de 2-2,5% HbA_2 (alfa 2, delta 2) şi urme (sub 1%) HbF (hemoglobina fetală). Toate aceste tipuri de hemoglobine diferă între ele prin mobilitatea electroforetică, punctul izoelectric, rezistența la substanțele alcaline sau acide.

2.3.4.1. Valori normale şi variații ale concentrației hemoglobinei

Atunci când hematocritul (normal = 40-45%) şi încărcarea cu Hb a fiecărui eritrocit este normală (27-34 pg), cantitatea de hemoglobină existentă în 100 ml sânge este în medie de 16 ± 2g la bărbați şi 14 ± 2g la femei. La nou-născut, concentrația Hb este în medie de 18g% (13,5-20g%), apoi scade progresiv. La vârsta de 3-6 luni atinge valoarea de 11,5g% (11-14,5g%). În sarcină nivelul Hb scade. Cele mai reduse valori sunt atinse în săptămâna 32 de gestație. După vârsta de 70 ani, hemoglobinemia scade moderat sub nivelul normal înregistrat la adult. La altitudini de peste 2500 m toate persoanele au Hb crescută.

În general variațiile fiziologice şi patologice ale Hb urmează sensul de variație a numărului de hematii şi a hematocritului. Scăderea concentrației sanguine a Hb sub valorile normale pentru un individ de o anumită varstă şi sex reprezintă *anemia.* Creşterea hemoglobinemiei apare în *policitemii.* Dacă încărcarea cu Hb a hematiilor (CHEM= concentratia medie de hemoglobina eritrocitară) este sub valorile normale (32- 36 g/dl), anemia este de tip *hipocrom* (anemia feriprivă, talasemia). Anemie de tip hipercrom nu există, deoarece incărcarea cu hemoglobină a hematiilor în mod normal este maximă. O cantitate mai mare de Hb in eritrocit poate să apară numai prin creşterea volumului său.

2.3.5. Hemoliza fiziologică

Hemoliza reprezintă procesul de îndepărtare al eritrocitelor din circulaţie. Prin procesul de îmbătrânire, hematiile suferă o serie de modificări metabolice: scăderea glicolizei şi a sintezei de ATP, reducerea potenţialului redox, scăderea conţinutului în K^+, Na^+, apă, diminuarea proporţiei de colesterol, fosfolipide şi acizi graşi ai membranei eritrocitare.

Eritrocitele îmbătrânite sau anormale sunt preluate din circulaţie de către macrofagele circulante (monocite) sau tisulare, care sunt răspândite peste tot în organism, dar mai ales în zonele cu circulaţie încetinită de la nivelul sinusurilor medulare, hepatice şi splenice.

Corespunzător hematiilor care sunt distruse zilnic la un adult se eliberează 6g Hb, respectiv 300 mg de hem.

Hemoglobina provenită din hematiile lizate este imediat degradată de către celulele Kupffer din ficat şi de către macrofagele medulare şi splenice. Molecula de hem este convertită în fier, CO, globină şi biliverdină (redusă ulterior la bilirubină). Fierul este preluat de transferina circulantă şi transportat fie către măduva hematogenă, servind la producerea de noi hematii, fie spre ficat şi alte ţesuturi, unde este depozitat sub formă de feritină. CO este transportat la plămâni ca COHb. Globina eliberată poate fi reutilizată pentru sinteza Hb sau este hidrolizată la aminoacizi. Bilirubina formată în alte ţesuturi decât ficatul este transportată către acesta sub forma complexului solubil bilirubină - albumină serică. La nivel hepatic bilirubina este conjugată cu acidul glucuronic şi secretată în bilă sub forma pigmenţilor biliari.

Procesul descris reprezintă hemoliza extravasculară (distrugerea hematiilor îmbătrânite de către macrofagele sistemului reticuloendotelial) şi este mecanismul prin care circa 90% din hematiile senescente sunt eliminate din circulaţie. Un procent de 5-10% din hematii sunt lizate şi în circulaţia generală (hemoliza intravasculară), proces prin care Hb este eliberată direct în plasmă şi apoi preluată de ficat şi rinichi. Hemoliza intravasculară interesează doar eritrocitele extrem de deformate prin îmbătrânire.

2.3.6. Proprietățile și funcțiile hematiei

Hematiile au următoarele proprietăţi funcţionale:

- *elasticitatea*- datorită surplusului de membrană celulară în raport cu conţinutul, hematiile pot suferi o serie de modificări ale formei la trecerea prin spaţiile capilare înguste, cu revenirea la dimensiunile iniţiale. La pasajul prin vasele de calibru redus (sinusurile splenice), hematiile îşi pot dubla valoarea diametrului, fără să aibă loc fenomene de liză şi cu recuperarea aproape instantanee a formei iniţiale.
- *permeabilitatea selectivă*- membrana eritrocitară este permeabilă pentru: apă, glucoză, uree, amoniac, CO_2, H^+, anioni (Cl^-, HCO_3^-, HPO4 $^{2-}$), dar este impermeabilă pentru : proteine, cationi, produşii fosforilaţi generaţi în timpul glicolizei.

- *rezistența globulară (rezistența osmotică)* -se referă la rezistența hematiilor la soluții hipotone. În mod normal membrana hematică are o mare rezistență la variațiile de volum, dar odată cu îmbătranirea lor rezistența osmotică scade. Pentru aprecierea acestei proprietăți se utilizează *testul rezistenței osmotice*, prin care se stabilește concentrația unei soluții de clorură de sodiu, care determină începerea hemolizei (rezistența globulară minimă) şi aceea care produce hemoliza totală (rezistența globulară maximă) a unei suspensii de hematii. Fiziologic, hemoliza începe la concentrația de 0,44 g% NaCl (0,46-0,42g% NaCl), ce corespunde rezistenței globulare minime şi este totală la 0,32 g% NaCl (0,30-0,34g% NaCl).
- *stabilitatea în suspensie*- este consecința încărcării electronegative a glicoproteinelor de la suprafața membranei eritrocitare, care exercită o forță electrostatică de respingere între hematii, împiedicând sedimentarea acestora. Acest fenomen poate fi observat dacă se recoltează sânge pe o substanță anticoagulantă (citrat de sodiu), care este apoi lăsat în repaus, în poziție verticală, în pipetele Westergren. La partea inferioară a tubului se depun elementele figurate, cu o viteză care poate fi apreciată prin măsurarea lungimii coloanei de plasmă la diferite intervale de timp, de la aspirarea sângelui în pipetă.

Valorile normale ale vitezei de sedimentare a hematiilor (VSH) :

	1 - oră	**2 - ore**
Barbați	**1-10 mm**	**7-15 mm**
Femei	**2-13 mm**	**12-17 mm**
Sugari și copii mici	**7-8 mm**	**11-16 mm**

<u>Variațiile VSH-ului</u>

- *fiziologic* - la copii VSH- ul este mai mare ca la adult
  - femei -în timpul menstruației şi în ultimele luni de sarcină viteza de sedimentare creşte.
- *Patologice* - creşterea VSH se observă în: anemii, boli inflamatorii şi infecțioase, leucemii, sindrom nefrotic, neoplazii, infarcte, disglobulinemii.
  - scăderea VSH apare în : policitemii, talasemie, anemie megaloblastică, stări alergice, icter colestatic.

VSH este o probă nespecifică de laborator, a cărui determinare reprezintă un ghid util în tratamentul şi urmărirea evoluției unor boli inflamatorii (TBC, RAA, infecții cronice,

endocardita subacută); de asemenea este o examinare care la valori crescute ridică suspiciunea unui proces malign.

2.3.7.Grupele sanguine. Sistemul ABO şi RH

Hematiile prezintă la nivelul stratului superficial (extern) al membranei celulare un mozaic de determinanți antigenici, transmişi genetic şi caracteristici fiecărui individ. Din considerente practice prezentăm antigenii de grup ABO şi Rh, care sunt cei mai imunogeni.

Sistemul ABO

Este cel mai important sistem de grup sanguin. Anticorpii față de antigenii A şi B, dobândiți în mod natural sunt capabili să producă rapid hemoliza intravasculară a hematiilor incompatibile. Grupele sanguine ale sistemului ABO au fost descoperite în 1900 de KARL LANDSTEINER, pe care le-a clasificat în A, B, O, AB (1909), după cum pe suprafaţa eritrocitelor există aglutinogenul A, aglutinogenul B, nu se găsesc nici unul dintre aceştia sau ambele aglutinogene sunt prezente. Datorită faptului că anticorpii induşi de antigenii eritrocitari produc aglutinarea hematiilor, antigenii au fost denumiți *aglutinogeni*, iar anticorpii față de acești aglutinogeni au fost denumiți *aglutinine,* notate cu alfa pentru antiaglutinogenul A și cu beta aglutinina antiaglutinogenul B. Când aglutinina vine în contact cu aglutinogenul omolog, are loc aglutinarea hematiilor. De aceea în mod normal în sânge nu coexistă niciodată aglutinogenul şi aglutinina corespunzătoare. Aceasta este „regula excluderii reciproce”, stabilită de Landsteiner, regulă ce stă la baza stabilirii compatibilității de grup sanguin, în vederea realizării unei transfuzii.

La persoanele cu grupa sanguină O (hematiile acestora nu prezintă nici unul dintre cei doi aglutinogeni A sau B) se găsesc în ser anticorpi anti A și anti B. Persoanele cu grup sanguin A (cu aglutinogen A membranar) au prezente în ser aglutininele beta; asemănător la grupa B în plasmă există aglutininele alfa, iar în cazul grupei AB, cele două aglutinine sunt absente din plasmă. (Tabelul nr.8.3).

Fenotipul	**Genotipul**	**Antigenul (aglutinogenul)**	**Anticorpii (aglutininele)**	**Frecvența în Romania**
O	OO	-	antiA si antiB	32,6%
A	AA sau AO	A	anti B	43,2%
B	BB sau BO	B	anti A	16,5%
AB	AB	A și B	-	7,7%

Tabelul nr. 2.3. Antigenii şi anticorpii din sistemul ABO.

Sinteza aglutinogenelor se efectuează în stadiul de proeritroblast, începând cu săptămâna a şasea (S_6) a vieții intrauterine. Antigenii H, A, B se găsesc nu numai pe membrana eritrocitară, ci şi pe majoritatea celulelor din organism şi în mediul înconjurător. Antigenii pot fi:

- *ficşi*, pe diferite celule, exceptând: neuronii, hepatocitele, cornea, părul, țesutul conjunctiv. Din punct de vedere chimic sunt glicolipide alcoolo sensibile.
- *liberi* (numite şi *substanțe de grup sanguin*), secretate de celulele mucoase în diferite umori: salivă, plasmă, suc gastric, suc intestinal, lacrimi, urină, lapte, lichid spermatic şi amniotic. Sunt glicoproteine hidrosolubile.

Aglutininele sistemului ABO

Sunt prezente în plasmă numai dacă eritrocitele nu sunt purtătoarele antigenului omolog aglutininei respective. Sângele unei persoane cu grup sanguin O conține aglutininele anti A şi anti B; grupa A prezintă în plasmă aglutininele anti B, grupa B-aglutininele anti A, iar plasma subiecților cu grupa sanguină AB nu conține aglutinine. Sinteza aglutininelor începe postnatal între lunile II-VIII şi creşte apoi progresiv, până în jurul vârstei de 8-10 ani, când atinge titrul maxim, apoi descreşte treptat de-a lungul vieții. Aglutininele sunt imunglobuline serice de tip IgM sau IgG. Aglutininele de tip IgM reprezintă suportul proteic al anticorpilor de grupă anti A şi anti B. Aceşti anticorpi se găsesc în serul indivizilor la care lipseşte antigenul corespunzător. Aceştia se numesc anticorpi naturali, deoarece apar în mod constant, ca o caracteristică serică de grup în sistemul ABO. Sunt imunglobuline de tip IgM, cu masa moleculară foarte mare (>900000 D), nu traversează bariera placentară şi nu prezintă nici un pericol în evoluția unei sarcini prin incompatibilitate feto-maternă. Anticorpii de tip IgG sunt anticorpi de tip imun, care apar sub efectul unui stimul antigenic. Sarcina cu incompatibilitate maternofetală şi vaccinoterapia sunt printre cele mai importante căi în instalarea imunizării anti A. Aceşti anticorpi au greutatea moleculară de 150000 D, traversează uşor bariera fetoplacentară putând provoca boala hemolitică la nou-născut.

Factorul Rh.

În 1940 K.Landsteiner şi Wiener, în urma unui studiu asupra grupelor sanguine la maimuța Macaccus **Rh**esus, descoperă un alt antigen specific de grupă sanguină, care a fost numit *factorul Rh.* Antigenul Rh este prezent doar la 85% din populația albă, care a fost denumită Rh pozitivă. Indivizii care nu au antigenul Rh pe membrana eritrocitară sunt Rh negativi.

Antigenul Rh este rezultatul exprimării în fenotip a trei perechi de gene alele, situate pe brațul scurt al cromozomului 1: D şi d, C şi c, E şi e. Dintre toți antigenii factorului Rh, antigenul D este cel mai frecvent întâlnit şi cel mai imunogen. Exprimarea sa în fenotip, conferă pozitivitatea Rh-ului, iar absența lui, numeşte persoana Rh negativă.

Din punct de vedere ontogenetic, factorul Rh este prezent pe megaloblaştii din sângele de embrion uman, începând din luna I de viață intrauterină. **Prezența sa pe suprafața eritrocitelor este absolut independentă de aglutinogenele ABO sau de alte sisteme de grup sanguin.**

Spre deosebire de sistemul ABO, la care se găsesc în mod natural aglutininele alfa şi beta, pentru toți factorii sistemului Rh NU există în mod spontan o aglutinină anti Rh. Anticorpii

anti Rh apar numai prin izoimunizare. Toți anticorpii din sistemul Rh sunt imunoglobuline IgG, subclasa G1 şi G3. Aceşti anticorpi imuni pot să apară în câteva situații:

-administrarea de sânge Rh pozitiv persoanelor Rh negative.

-când o mamă Rh negativă are o sarcină cu făt Rh pozitiv şi primeşte sânge fetal pe cale transplacentară, prin desprinderea vilozităților coriale în timpul travaliului.

Alături de sistemele ABO şi Rh, au fost evidențiate încă peste 100 de sisteme de grup sanguin, care însumează circa 600 de antigene. Dintre aceste sisteme, cele mai des întalnite în populație sunt: sistemul: Lewis, Kell, Duffy, Lutheran, Kidd, MNSs, Diego, Colton, Wright. Pentru aceste sisteme nu există anticorpi preformați, ca în cazul sistemului ABO, iar capacitatea lor de a provoca izoimunizare este mai slabă, dar nu absentă. Importanța lor pentru practica transfuziilor este mai redusă.

Cunoaşterea grupelor sanguine prezintă câteva avantaje:

- previn posibilele accidente posttransfuzionale, datorate administrării unui sânge incompatibil.

- preîntâmpină boala hemolitică a nou-născutului, urmarea incompatibilității antigenice între eritrocitele mamei şi cele fetale.

- sunt utile în cercetările de filiație, având valoare medico-legală în stabilirea paternității, atunci când sunt cunoscute grupele sanguine ale mamei şi copilului.

2.4. FIZIOLOGIA LEUCOCITELOR

2.4.1. Leucocitele. Clasificare. Număr

Leucocitele sunt elemente figurate nucleate, a căror principală funcție este cea de apărare a organismului față de agenții microbieni.

În sângele periferic există cinci tipuri de leucocite: *granulocitele neutrofile, granulocitele eozinofile, granulocitele bazofile, monocitele şi limfocitele.* Toate (cu excepția limfocitelor) provin din aceeaşi celulă stem multipotentă mieloidă (CFU-GEMM) din măduva hematoformatoare. Numărul leucocitelor pe unitatea de volum din sânge este cuprins între 4000-10000/mm^3. Prezintă variații atât în condiții fiziologice cât şi patologice.

Creşterea peste valorile normale a leucocitelor din sânge reprezintă *leucocitoza.* Ea este *fiziologică* la : -nou-născut (12000-20000/mm^3), sugari (9000-12000/mm^3) şi la copii (8000-10000/mm^3).

-după ingestia de alimente (leucocitoză postprandială)

-în timpul efortului fizic

-expuneri la temperaturi scăzute, emoții- situații asociate cu o creştere a activității sistemului nervos simpatic, care mobilizează leucocitele aderente de pereții vasculari în circulație.

-în timpul menstruației, travaliului şi în primele 2-3 zile de lăuzie.

Leucocitoze *patologice* apar în: boli infecțioase microbiene, în unele forme de hemopatii maligne (leucemii), afecțiunile în care au loc distrucții tisulare: infarct miocardic, intervenții chirurgicale, după hemoragii acute, boli inflamatorii.

Scăderea sub 4000/mm^3 a leucocitelor din sânge defineşte *leucopenia.* Ea este caracteristică stărilor de caşexie, inaniție şi persoanelor vârstnice. Leucopenii patologice se întâlnesc în: boli infecțioase, mai ales virale şi cauzate de protozoare, după radioterapie şi chimioterapie, diferite tratamente medicamentoase (anticonvulsivante, antitiroidiene, sulfamide).

Leucocitele nu sunt o populație celulară omogenă. Există mai multe tipuri de celule, care diferă între ele atât ca origine şi morfologie, cât şi în privința rolului lor în organism.

După aspectul nucleului şi prezența granulațiilor în citoplasmă, leucocitele se clasifică în două categorii:

- *Granulocitele* (polimorfonucleare) - caracterizate prin prezența granulațiilor în citoplasmă şi a unui nucleu unic. Datorită aspectului polilobat dă impresia existenței mai multor nuclei (polinucleare).
- *Agranulocite* (mononucleare)- se definesc prin absența (sau a unui număr redus) granulațiilor citoplasmatice şi a unui nucleu unic, nesegmentat.

Granulocitele, în funcție de afinitatea granulațiilor pentru coloranți se subclasifică în trei grupe: polimorfonucleare (PMN) neutrofile (afinitate pentru coloranții acizi şi bazici), PMN eozinofile (afinitate pentru coloranții acizi- eozina), PMN bazofile (afinitate pentru coloranții bazici- azur de metilen).

Exprimarea procentuală a concentrației diferitelor tipuri de leucocite pe frotiul sângelui periferic reprezintă *formula leucocitară.* În cadrul acestei formule:

-mononuclearele reprezintă în medie 35%:

-monocitele 4 - 8% = 240 – 640/mm^3

-limfocitele 25 - 30% = 1200 – 4000/mm^3

-polinuclearele constituie circa 65%:

-neutrofilele 60 -70% = 2500 – 5000/mm^3

-eozinofilele 2 - 4% = 80 – 400/mm^3

-bazofilele 0,5 - 1% = 25 – 100/mm^3

La adult se observă o predominență a neutrofilelor în formula leucocitară, spre deosebire de copii, la care limfocitele sunt mai numeroase în primii ani de viață. Trepatat proporția de limfocite scade. În jurul vârstei de 4-5 ani se egalează valorile, apoi se inversează, ajungând treptat la valorile adultului

2.4.2. Seria granulocitară. Granulopoeza

Seria granulocitară cuprinde totalitatea precursorilor şi a elementelor mature (PMN neutrofile, PMN eozinofile, PMN bazofile) din măduva hematoformatoare, sânge şi țesuturi. Toate celulele acestei serii au originea în *celula stem hematopoetică multipotentă.*(vezi hematopoeza la adult).

2.4.2.1. Seria granulocitară neutrofilă

Celula cap de serie este *mieloblastul.* Prin diviziunea acestuia se formează *promielocitul* și apoi *mielocitul.* Mielocitul neutrofil nu se mai divide, ci se diferențiază spre *metamielocit*, care se maturează treptat, rezultând *granulocitul neutrofil nesegmentat*, caracterizat prin condensarea cromatinei nucleare şi forma de bandă a nucleului, care ia aspect de potcoavă sau literă S. *Granulocitul neutrofil segmentat* este elementul final, matur al seriei. Are dimensiuni de 10-15 µm, citoplasma roz pală, nucleul lobat şi cromatina densă. Numărul de lobi al nucleului nu este de obicei mai mare de 5. Cu cât celula este mai matură, cu atât nucleul său are mai multe segmente. Citoplasma acidofilă, conține un număr redus de organite celulare, dar multe granulații, foarte fine, discret purpurii, de dimensiuni reduse (0,2-0,4 µm).

Granulațiile citoplasmatice sunt : 1) *granulații primare* azurofile- sunt lizozomi, care conțin numeroase enzime şi alte substanțe necesare procesului de fagocitoză: elestază, hidrolază acidă, fosfatază alcalină, proteine cationice bactericide, lizozim, mieloperoxidază (MPO), 2) *granulațiile secundare* - conțin: lizozim, lactoferină, fagocitină, proteina fixatoare a vitaminei B_{12}, histaminaze, receptori pentru laminina din țesutul conjunctiv.

Durata granulopoezei pentru neutrofile este de în medie de 10-12 zile. Neutrofilele adulte persistă la nivel medular aproximativ 3 zile, înainte de a fi eliberate în circulație, unde rămân 6-8 ore (cel mult o zi), după care trec în țesuturi pentru a-şi îndeplini funcția. În țesuturi rămân 4-5 zile, fiind ulterior distruse de macrofage.

În circulație, neutrofilele (ca de altfel şi celelalte granulocite) se găsesc în două compartimente: *circulant* -antrenate în torentul sanguin şi *marginal*- aderente de peretele capilar, dar care pot fi uşor mobilizate sub influența unor stimuli. Când este necesar un răspuns rapid din partea organismului (infecții acute), în sângele periferic pot apare şi elemente imature (mielocite, metamielocite).

Procentul de neutrofile în sângele circulant la adultul sănătos este de 60-70% (1-4% neutrofile nesegmentate şi 60-65% neutrofile segmentate). Creşterea peste aceste valori reprezintă *neutrofilia.* Există o neutrofilie *fiziologică* în: sarcină, travaliu, lactație, efort fizic, emoții şi una *patologică,* în: infecții acute (bacteriene mai ales), inflamații acute, necroze tisulare, hemoragii acute, boli mieloproliferative. *Neutropenia* constă în reducerea numărului de neutrofile pe unitatea de volum sub valorile considerate normale. Se întâlneşte în: infecții grave generalizate, tulburări ale hematopoezei, hipotiroidism, postradioterapie, terapia cu

antiinflamatorii, anticonvulsivante, antimalarice. Scăderea numărului sub 500/mm^3 prezintă riscul unor infecții severe.

2.4.2.2. Seria granulocitară eozinofilă

Granulocitul eozinofil segmentat are talia de 12-16 µm, citoplasma albastră deschis, nucleul frecvent bilobat (în desagă) şi un număr mare de granulații caracteristice, cu diametrul de 0,5-1,5 µm, intens colorate în roşu portocaliu. Aceste granulații conțin: proteina bazică majoră, proteina cationică eozinofilă, neurotoxina derivată din eozinofil, peroxidaza eozinofilică, fosfataza acidă, arilsulfataza B. Peroxidaza eozinofilică se deosebeşte de cea neutrofilică prin aceea că în prezența halogenilor şi a peroxidului de hidrogen are acțiune helmin toxică şi inițiază secreția celulelor mastocitare *in vitro,* contribuind la inflamație.

În circulație sunt doar 1% din totalul eozinofilelor organismului. În sânge eozinofilele circulă aproximativ 6 ore, apoi trec prin diapedeză în țesuturi, unde au o durată de viață de până la câteva săptămani. Față de neutrofile, eozinofilele tisulare pot fi recirculate. Ele se aglomerează în special la nivelul tractului digestiv, plămânilor şi tegumentului. În sângele periferic există 2-4% eozinofile. Creşterea procentului de eozinofile (*eozinofilia)* este tipică bolilor alergice (rinita alergică, urticaria, astmul bronsic, hipersensibilitatea medicamentoasă) şi parazitare (ascaridoza, scabia, trichinoza, chistul hidatic), dar şi în convalescența după infecții acute, eczeme, psoriazis. Scăderea nivelului eozinofilelor circulante (*eozinopenia)* se observă după: administrarea de glucocorticoizi, ACTH, traumatisme, intervenții chirurgicale, expunere la frig.

2.4.3. Proprietățile și funcțiile granulocitelor

Neutrofilele prezintă câteva proprităţi funcționale, care sunt comune şi celorlalte granulocite , cât şi macrofagelor/monocitelor. Ele vor fi discutate în acest capitol.

- Mobilitatea- reprezintă capacitatea neutrofilelor de a emite pseudopode, cu ajutorul cărora se deplasează spre sursa leucotaxică .Această modalitate de deplasare poartă numele de *mişcare amoeboidală.* Viteza de deplasare este de 20-35 µm/minut.
- Marginația leucocitară - constituie dispoziția globulelor albe de-a lungul pereților vaselor mici, cu circulație lentă (venulele postcapilare). Marginația poate fi indusă de substanțe eliberate din celulele lezate şi constituie o condiție premergătoare pentru migrarea neutrofilelor în regiunile inflamate. La acest fenomen participă două categorii de substanțe: *integrinele* şi *selectinele*. Selectinele sunt glicoproteine exprimate pe neutrofile şi celulele endoteliale. Ele determină o scădere a afinității ce duce la ,, rularea´´ neutrofilelor de-a lungul suprefeței endoteliale.
- Diapedeza. Granulocitele şi monocitele se pot strecura prin porii pereților vasculari, trecând în țesuturi. Traversarea peretelui vascular are loc doar în teritoriul venulelor postcapilare. Locul de trecere al leucocitelor se află la joncțiunea dintre două celule endoteliale. Inițial emit un pseudopod, care se strecoară printre celulele endoteliale şi ulterior întreaga citoplasmă şi nucleu sunt trecute înafara vasului.
- Chemotactismul - reprezintă capacitatea leucocitelor de a recunoaşte şi de a răspunde printr-o reacție locomotorie orientată unui gradient chimic al unei substanțe.

Direcția de deplasare poate fi fie spre zona în care substanța activă se găseşte în concentrație mai mare (chemotactism pozitiv), fie în sens invers (chemotactism negativ). O serie de produşi din focarul inflamator sau prezenți în sânge au efect de atracție a neutrofilelor: toxinele bacteriene sau virale, materialul celular rezultat din fagocitele distruse, complexe antigen-anticorp, C_{3a}, C_{5a}, C_{567} , IL 8, limfokinele.

- Fagocitoza- este funcția majoră, atât a granulocitelor, cât şi a altor leucocite (macrofage/monocite), prin care se realizează ingestia şi distrugerea unor macromolecule de origine exogenă (bacterii ,virusuri, fungi) sau engogenă (celule proprii alterate fiziologic sau malign): - leucotaxia, fagocitoza propriu-zisă sau ingestia germenilor microbieni sau a particulelor străine, bactericidia sau distrugerea particulelor, distrugerea fagocitului însăşi (facultativă).

O condiție prealabilă pentru fagocitare este *oponizarea* agentului bacterian, care constă în fixarea pe suprafața acestuia de *opsonine* (IgG1, IgG3, C_{3b}, C_{5a}).

Ingestia particulelor (fagocitoza propriu-zisă). Apropiindu-se de particula de fagocitat, neutrofilul se ataşează mai întai de aceasta, apoi emite în jurul ei mai multe pseudopode, care după ce au înconjurat particula se unesc în spatele ei. Prin fuzionarea pseudopodelor se formează o vacuolă, căptuşită cu membrana celulară invaginată, care se desprinde de membrana leucocitară şi se îndreaptă spre interiorul citoplasmei, conținând particula fagocitată. Vacuola se numeşte *fagozom* sau *veziculă fagocitară.* Granulațiile specifice ale neutrofilului fuzionează cu fagozomul şi îşi varsă apoi conținutul enzimatic (hidrolaze, mieloperoxidaze, proteaze, lizozim) în fagozom, distrugând peretele bacterian, fără însă ca aceste enzime să ajungă în citosol.

Bactericidia- este inițiată odată cu degranularea lizozomilor. Este un proces dependent de oxigen. Un rol important în acest proces îl au mieloperoxidaza (MPO) și sistemul de enzimele NADH și NADPH oxidaza. Aceste enzime contribuie la generarea de specii reactive ale oxigenului cu efect toxic asupra bacteriilor. Cantitatea de H_2O_2 produsă este insuficientă pentru a omorî bacteria, de aceea lizozomii conțin o altă enzimă *mieloperoxidaza*, care în prezența halogenilor (Cl, Br, I) şi la un pH acid, transformă H_2O_2 în HOCl, un agent oxidant şi antimicrobian foarte eficace.

Când procesul de distrugere a bacteriilor este încheiat, fagozomul ia contact cu membrana celulară, elimină conținutul la exteriorul celulei, unde resturile sunt preluate de alte celule, urmată de inițierea producerii de anticorpi.

Distrugerea leucocitelor- constituie ultima etapă a fagocitozei. Apare când microorganismele sunt foarte virulente sau când neutrofilul a fagocitat 3-20 de bacterii. Ea are loc sub acțiunea unor substanțe toxice eliberate de microbi sau prin liza granulațiilor, ce conțin enzimele proteolitice, a cărui conținut este deversat în citoplasmă.

Amestecul de microbi, leucocite moarte şi lichid extravazat din vase formează *puroiul.*

Neutrofilele sunt celule care pot ataca şi distruge microorganismele chiar şi în circulație, spre deosebire de monocite,care sunt celule imature, a căror diferențiere si maturare se desăvârşeşte în țesuturi, odată cu transformarea lor în macrofage şi creşterea puterii de fagocitare.

2.4.4. Proprietățile și funcțiile granulocitelor eozinofile

Intervin în apărarea antiparazitară. Eozinofilele se atașează de paraziți, iar prin degranularea la exterior, eliberează *proteina bazică majoră*, cu acțiune citotoxică, distructivă asupra helminților sau a altor paraziți

Eozinofilele au proprietatea de a se acumula în țesuturile în care au apărut reacții alergice, de exemplu: țesuturile peribronșice la persoanele astmatice sau în tegumente după manifestări alergice cutanate. Acest proces se datorează parţial faptului că bazofilele şi mastocitele, participante la aceste reacţii alergice eliberează un factor chemotactic pentru eozinofile, care induce deplasarea lor spre zona respectivă. Eozinofilele au rolul de a detoxifia anumite substanțe proinflamatoare (histamina, serotonina, bradikinina), eliberate de mastocite/bazofile şi de a fagocita complexele imune, contribuid astfel la limitarea extinderii procesului inflamator local. Granulațiilor eozinofilice conţin: *proteina bazică majoră (PBM)* , care lezează direct helminții, producând balonizarea şi detaşarea membranei de înveliş a acestora, *proteina cationică eozinofilică (PCE), neurotoxina derivată din eozinofile*- cauzează lezarea neuronilor mielinizați la animalele de experiență, *peroxidaza eozinofilică*- în combinație cu H_2O_2 şi halogenii poate omorî: bacterii, helminți şi celule tumorale.

2.4.5. Seria granulocitară bazofilă

Granulocitul segmentat bazofil se recunoaşte prin prezenţa granulaţiilor caracteristice, negre-purpurii, solubile în apă, care acoperă toată citoplasma, multe fiind suprapuse peste nucleu. Nucleul este segmentat, deseori neregulat şi frecvent în formă de trifoi. Dimensiunile bazofilelor sunt mai reduse decât ale celorlate granulocite, în medie 10-12µm.

Atât bazofilele cât şi mastocitele conţin în granulaţii numeroşi mediatori, cu funcţie: chemotactică, vasoactivă, bronhoconstrictoare : histamina, heparina, factori chemotactici pentru neutrofile şi eozinofile, enzime, metaboliţi ai acidului arahidonic, SRSA (slow reacting substance of anaphylaxis).

În sânge bazofilele se află într-un procent scăzut (0,5-1,5%). *Bazofilia* (creşterea numărului de bazofile pe unitatea de volum) apare în bolile alergice, în leucemia mieloidă cronică, mixedem, după radio şi chimioterapie. Scăderea numărului de bazofile se observă în: stări de stress, infecții acute, hipertiroidism, după utilizarea corticosteroizilor, dar fără a avea o semnificație diagnostică.

Funcția acestor celule nu este complet elucidată. Capacitatea fagocitantă a bazofilelor este redusă. Principala lor proprietate este degranularea, care se produce în întreaga celulă, nu localizat ca la neutrofile.

Aceste celule dețin un rol deosebit: în reacțiile alergice, datorită marii lor afinități pentru fracțiunea Fc a IgE. Formarea complexelor antigen-IgE pe membrana acestor celule determină degranularea lor, cu expulzia masivă a unor mediatori ca: histamina, serotonina, heparina, bradikinina, SRSA (slow reactive substance of anaphylaxis), metaboliții acidului arahidonic, urmate de creşterea permeabilității vasculare, contracţia musculaturii netede, atracţia chemotactică a eozinofilelor şi neutrofilelor, menținerea fluidității sângelui- datorită heparinei conținută în granulații, reglarea vasomotricității în sectorul microcirculației, prin substanțele vasoactive conținute (histamina, serotonina, bradikinina).

2.4.6.Complexul monocite- macrofage

Monocitele derivă dintr-o celulă precursoare mieloidă, comună cu seria granulocitară neutrofilă(CFU-GM). Aceasta generează prin diferențiere *monoblastul,* care prin diviziune dă naştere *promonocitului,* un stadiu celular mai diferențiat şi apoi *monocitului,* forma matură a seriei, care se găseşte în sângele periferic.

Monocitul- este cea mai mare celulă din sânge (20-25µm), are o citoplasmă albastră cenuşie, clasic comparată cu „cerul înnourat de furtună". Aceasta conține fine granulații, azurofile, dispuse mai mult central. Nucleul are o formă variabilă, dar aspectul ovalar şi reniform sunt cele mai des întâlnite. Atât monocitele cât şi granulocitele conțin lizozim, dar numai monocitele pot produce în mod continuu şi excreta lizozimul. Lizozomii monocitelor conțin numeroase enzime: peroxidaze, esteraze, lizozim, hidrolaze, lipaze.

Diferențierea medulară pentru aceste celule durează 3-4 zile. Monocitele rămân aproximativ 24 de ore în măduvă, apoi trec în sânge, unde circulă 72 de ore şi în cele din urmă trec prin membrana capilară în țesuturi, unde se transformă în macrofage.

La nivel tisular, monocitele suferă o postmaturație, în urma căreia cresc mult în dimensiuni, chiar de 5-10 ori, îşi cresc puterea de fagocitare şi numărul de organite celulare. Aceste celule se numesc acum *macrofage* şi se caracterizează printr-o mare capacitate de distrugere a agenților patogeni.

Macrofagele sunt răspândite peste tot în organism. Din această categorie fac parte: macrofagele din ganglionii limfatici, celulele Kupffer din ficat, macrofagele alveolare, cele din splină şi măduva ososasă, celulele Langerhans din piele, celulele microgliale din creier, celulele mezangiale din rinichi, osteoclastele țesutului osos, histiocitele, celulele gigante din granuloame

Proporția monocitelor în circulație este de 4-8%. Între monocitele circulante şi macrofagele tisulare există un raport de 1: 400. Creşterea numărului de monocite peste 500/mm^3, reprezintă *monocitoza*, întâlnită în: infecții virale, parazitare, TBC, bruceloză, leucemia mielomonocitară. Reducerea concentrației de monocite se înregistrează după administrarea de glucocorticoizi şi ACTH.

Principala funcție a macrofageloreste fagocitoza. Macrofagele sunt fagocite mai puternice decât neutrofilele, fiind capabile să fagociteze până la 100 de bacterii. Ele secretă o serie de substanțe biologic active : interleukine (Il1, Il 2, Il 4, Il 6), FNT, interferonii alfa şi beta, factorul de stimulare a coloniilor de neutrofile şi monocite/macrofage, factorul pirogen endogen, factori cu rol chemotactic pentru neutrofile (Il1, LTB4), eozinofile (LTB4, PAF), mastocite (Il1), factori ai coagulării şi fibrinolizei, îndepărtează celulele moarte sau îmbătrânite, asigură resorbția țesutului osos.

2.5. FIZIOLOGIA LIMFOCITELOR

Limfocitele sunt celule care au proprietatea de a recunoaşte substanţele sau particulele străine, de a le neutraliza şi de a învăţa şi memoriza structura antigenelor.

Celulele precursoare ale limfocitelor îşi au originea în celulele hematopoetice din sacul vitelin. Celulele care în timpul vieții intrauterine ajung în timus se diferenţiază în *limfocite T (timodependente*), responsabile de imunitatea mediată celular. Cealaltă populație de celule limfoide (destinate să formeze anticorpi) se numesc *limfocite B (bursodependente)* şi sunt implicate în imunitatea umorală (se diferenţiază la nivelul maduvei hematogene). După prelucrare, limfocitele T şi B sunt eliberate în circulaţie, de unde migrează în ariile timo şi bursodependente ale organelor limfoide periferice. Măduva şi timusul sunt *organele limfoide centrale sau primitive*. *Organele limfoide periferice sau secundare* sunt: ganglionii limfatici, splina, amigdalele, ţesutul limfatic din structurile tractului digestiv, respirator, genito-urinar, glandelor salivare şi lacrimare. În organele limfoide periferice, în urma stimulării antigenice are loc proliferarea şi maturarea limfocitelor T şi B (recunoaşterea antigenului, activarea limfocitelor şi diferențierea terminală).

Toate limfocitele îşi au originea în celula stem limfoidă din organele limfopoetice. Elementele precursoare ale seriei sunt: *limfoblastul şi prolimfocitul,* din care se diferenţiază limfocitul. În circulație există două categorii de limfocite, cu dimensiuni şi caracteristici morfologice diferite, în funcție de gradul lor de maturitate: *limfocitul mare* (12-16µm) are citoplasma bazofilă, albastră deschis, conținând uneori câteva granulații azurofile, nucleul este mare, cu grămezi de cromatină de aspect compact, despărțite de zone mai clare; *limfocitul mic* (7-9µm) - nucleul ocupă 9/10 din suprafaţa celulei, citoplasma este redusă la o dungă intens bazofilă, foarte subțire la periferia celulei. În mod normal 10% din limfocite sunt mari, iar 90% mici.

Limfocitoza (creşterea procentului de limfocite sanguine) este fiziologică la copii, diminuă apoi treptat, ajungând în adolescență la cifrele de la adult. Creşteri patologice apar mai ales în: infecții virale (mononucleoză infecțioasă, gripă, rubeolă), tuberculoză, tuse convulsivă, leucemia limfatică. Scăderea numărului de limfocite circulante (*limfopenia)*, se observă în: stări de stress, lupus eritematos, postiradiere, sindrom Cushing.

2.5.1. Imunitatea. Funcția de apărare a sângelui

Prin *imunitate* se înțelege un complex integrat de mijloace moştenite şi dobândite în cursul vieții, care intervin în păstrarea unității structurale şi funcționale a organismului. Din punct de vedere funcțional imunitatea se clasifică în:

- *imunitate naturală sau înnăscută (nespecifica)*- reprezintă proprietatea comună indivizilor unei specii animale de a fi rezistenţi faţă de unele infecții, caracteristice altor specii.
- *imunitatea câştigată sau dobândită (specifica)*- acest tip de imunitate se caracterizează printr-un răspuns specific la un anumit antigen şi reținerea memoriei lui pentru un viitor contact antigenic.

2.5.1.1. Inflamația - Reacția imună nespecifică locală

În urma pătrunderii în organism a unor substanțe străine complexe (antigene) sau a lezării țesuturilor proprii de către diferiți factori (chimici, termici, traumatici) în organism se declanşează o serie de reacții tisulare şi vasculare, care poartă numele de *inflamație.*

Procesul inflamator se caracterizează prin următoarele:

-vasodilatație locală (indusă de prostaglandine –PgI_2 şi oxidul nitric) cu creşterea fluxului sanguin în teritoriul respectiv şi efluxul unei mari cantități de lichid din vase în spațiul interstițial. Prin transudarea plasmei vâscozitatea sângelui creşte şi se reduce viteza sa de circulație, proces denumit *stază*. Permeabilitatea vasculară creşte de la debutul reacției inflamatorii, inițial prin acțiunea agentului patogen asupra joncțiunilor interendoteliale şi ulterior se menține prin intervenția mediatorilor inflamației (histamina, bradikinina, leucotriene, PAF, C_{3a}, C_{5a}), a enzimelor proteolitice şi a radicalilor de oxigen şi azot.

- creşterea concentrației de fibrinogen şi a altor proteine (care se găsesc sub formă inactivă în plasmă- factorii coagulării, complementul, kininele) în spațiul interstițial, ceea ce duce la formarea unor cheaguri de fibrină în zona interstițială şi în vasele limfatice din aria inflamată. Se favorizează delimitarea zonei şi se împiedică răspândirea bacteriilor sau a toxinelor acestora în organism. Pe măsură ce staza se dezvoltă are loc migrarea unui număr mare de celule fagocitante din sânge spre țesuturile afectate. Produşii rezultați din distrucția tisulară exercită un efect chemotactic asupra fagocitelor, care se acumulează la poarta de intrare a agentului patogen în organism.

În interval de câteva minute de la declanşarea procesului, macrofagele tisulare îşi încep acțiunea fagocitantă. În acelaşi timp multe dintre macrofagele fixe devin mobile, deplasându-se către zona inflamată. Simultan produşii secretați sau rezultați din degradarea bacteriilor şi a țesuturilor sau unele fracțiuni ale complementului (C_{3a}, C_{5a}) exercită un efect chemotactic asupra neutrofilelor, astfel încât neutrofilele, într-un procent crescut, trec din sânge în teritoriul inflamat (în primele 1-2 ore), unde înglobează bacteriile şi le degradează în fagolizozomi. Paralel cu acumularea neutrofilelor în zona afectată, produşii din focarul inflamator ajung pe cale sanguină la nivel medular, determină mobilizarea în circulație a unui număr crescut de granulocite din rezervele medulare. Aceasta explică neutrofilia observată în primele ore de la invazia microbiană. În acelaşi timp cu diapedeza granulocitelor este inițiată şi traversarea pereților vasculari de către monocite, dar acestea necesită în medie 8 ore până se transformă în macrofage şi devin active funcțional. Enzimele lizozomale activează şi alte sisteme proteazice sanguine: pe cel al coagulării (FXII) şi sistemul kininoformator. Se explică astfel simptomatologia caracteristică: durere, tumefacție, roseață, căldură şi impotență funcțională (semnele celsiene) în regiunea inflamată.

Reacția inflamatorie locală se însoțeste de manifestări generale nespecifice: febră, leucocitoză, creşterea concentrației proteinelor de fază acută (mai ales a fibrinogenului).

În cazul în care răspunsul inflamator nu este prompt şi suficient de activ, iar îndepărtarea agenților infecțiosi nu are loc, inflamația poate deveni cronică ; apar leziuni tisulare ireversibile. În fazele tardive ale inflamației macrofagele secretă activatorul plasminogenului, care prin producția de plasmină lizează cheagurile, iar prin proteinaze se îndepărtează

detritusurile celulare. Ulterior este favorizată migrarea şi proliferarea fibroblaştilor şi a celulelor endoteliale, care refac țesutul conjunctiv.

2.5.1.2. Imunitatea specifică. Antigenul

După primul contact cu un antigen, organismul dezvoltă o stare de rezistenţă antitoxică şi antibacteriană, specifică acelui antigen, de lungă durată, caracterizată prin apariţia în organisma a unor structuri proteice, denumite- *anticorpi(AC)* şi a unor celule specific sensibilizate- *limfocitele.*

Antigenul (Ag)

Este o substanţă cu structură specifică, proteică sau polizaharidică, care pătrunsă în organismul animalelor vertebrate iniţiază un răspuns imun (formarea de AC circulanţi sau de LT activate, capabile să anihileze Ag respectiv).

Substanţele antigenice au cateva proprietăţi:

-*imunogenitatea*- proprietatea Ag de a induce un răspuns imun.

-*antigenitatea*- capacitatea Ag de a reacţiona specific, într-un mod complementar cu AC sau limfocitele. O moleculă de antigen are de obicei mai multe seturi de determinanţi distincţi, faţă de care se sintetizează un număr corespunzător de AC specifici; cu o singură moleculă antigenică pot reacţiona mai multe molecule de AC.

În cele mai multe cazuri răspunsul imun umoral este condiţionat de cooperarea dintre limfocitele B si T. Antigenii care determină proliferarea şi diferenţierea LB spre celule producătoare de AC, numai prin stimularea concomitentă a LT se numesc *Ag timodependenţi.*

Un număr redus de Ag sunt apţi să activeze direct LB, fără intervenţia LT helper, ei sunt *Ag timoindependenţi.*

2.5.1.3. Răspunsul imun umoral

Pătrunderea antigenilor în organism se poate realiza pe mai multe căi (cutanată, mucoasă, sanguină), dar indiferent de calea şi cantitatea de Ag intraţi în organism, un procent redus de Ag ajung în final la nivelul organelor limfoide secundare. Iniţierea răspunsului imun are loc la nivelul organelor limfoide periferice. La un prim contact cu un Ag (*răspunsul imun primar)*, acesta este preluat iniţial de aşa-numitele celule dendritice din ganglionii limfatici şi splină şi de celulele Langerhans din piele. Macrofagele şi chiar însăşi limfocitele B pot funcţiona ca şi celule prezentatoare de Ag.

Antigenul este fagocitat de aceste celule, parţial digerat, reţinându-se doar particulele antigenice, restul materialului non-antigenic este îndepărtat. La nivelul celulelor prezentatoare de Ag, produşii polipeptidici ai Ag digerat sunt cuplaţi cu glicoproteinele *complexului major de histocompatibilitate (CMH)* şi prezentate apoi la suprafaţa celulei.

CMH permite sistemului imun să facă distincţie între structurile proprii (self) şi cele străine (non self). După prelucrarea Ag, el este prezentat atât LB cât şi LT, care vor suferi o transformare blastică, cu producerea unei clone (celule cu aceeaşi constituţie genetică, derivând dintr-o singură celulă, prin mitoze repetate). Pentru cele mai multe dintre Ag, diferenţierea LB în celule producătoare de AC necesită cooperarea cu LT. Clasa de LT, care asistă LB în acest proces este numită *limfocite T helper.* În această ultimă situaţie, antigenul procesat de macrofage

este recunoscut atât de LB, cât şi de LT. Recunoaşterea epitopului antigenic de către LTh se realizează numai în cazul în care acel determinant este asociat cu glicoproteinele din clasa II a CMH.

În absența „ajutorului" LTh, secreția de AC este foarte redusă. LB activate prin intermediul limfokinelor, suferă o transformare blastică, în urma căreia iau aspect de limfoblaşti. Ulterior o parte din aceştia se transformă în *plasmoblaşti ş*i apoi în *plasmocite*, iar o altă parte devin *LB cu memorie imună*, responsabile de proliferarea rapidă în cazul răspunsului imun secundar. Pentru fiecare Ag este activată doar populația de limfocite capabile să recunoască şi să interacționeze stereospecific cu Ag. Plasmocitele sintetizează AC într-un ritm foarte accelerat, de 2000 molecule/secundă. Expunerea inițială la Ag are ca rezultat apariția la aproximativ 3 zile în circulație a AC, a căror concentrație atinge titrul maxim la 7-10 zile. În cadrul răspunsului imun primar, Ig(AC) secretate sunt de tip IgM, iar cantitatea produsă este relativ redusă. Fiecare tip de AC secretați sunt specifici unui singur epitop a unui Ag şi fiecare LB, respectiv plasmocit este pregătit să formeze doar un anumit tip de AC.

Răspunsul imun secundar- apare la o a doua întâlnire a organismului cu acelaşi Ag, pentru care s-a elaborat răspunsul imun primar. Spre deosebire de răspunsul primar, în care se observă o oarecare latență (de câteva zile) până la inițierea răspunsului, o slabă intensitate a sa şi o durată scurtă, răspunsul secundar este declanşat rapid de la expunerea la Ag, este mai intens şi durează până la câteva luni. Explicația pentru acest fapt este că acum există mai multe celule cu memorie decât numărul inițial de limfocite din clona specifică. În răspunsul imun secundar AC produşi sunt de tip IgG sau de alte clase.

2.5.1.4. Anticorpii

Anticorpii sunt gamaglobuline numite imunglobuline, prezenți în ser, cât şi în spațiile extravasculare. Producția lor este indusă de expunerea la un anumit antigen.Anticorpii protejează organismul prin: legarea şi neutralizarea unor toxine, blocarea ataşării virusurilor de celule, opsonizarea bacteriilor, activarea complementului, stimularea celulelor natural killer (NK). În general atacul direct al AC asupra Ag nu este suficient de puternic pentru a realiza distrugerea sa, de aceea este necesară cooperarea cu sistemul complement pentru realizarea acestui efect.

Imunglobulinele sunt formate din patru lanțuri polipeptidice: două lanțuri grele identice (H=heavy) cu GM=50000-70000 D şi două uşoare (L=light), GM=22000 D, aşezate în paralel şi conectate prin punți disulfidice. (Figura nr. 8.9.) Sunt descrise cinci tipuri de lanțuri grele, ce corespund celor cinci clase de Ig: alfa (pentru IgA), delta (IgD), epsilon (IgE), gama (IgG) şi miu (IgM) şi două tipuri de lanțuri uşoare: kappa (k) şi lambda (λ).

Fiecare lanț greu prezintă mai multe segmente (domenii): un segment variabil (V), în care secvența aminoacizilor are o înaltă variabilitate, (se mai numeşte şi *paratop;* este unic pentru fiecare AC), un segment de diversitate (D), care de asemenea prezintă o hipervariabilitate a secvenței de aminoacizi, un segment de legătură (J), moderat variabil şi un segment constant (C), în care secvența aminoacizilor este constantă (Figura nr. 8.9.).

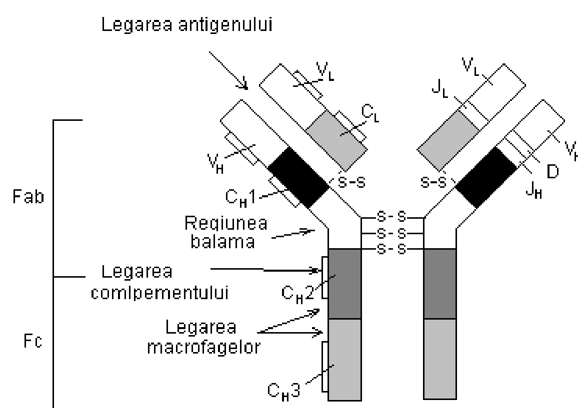


Figura nr. 2.9. Structura imunglobulinei G. (după W.Ganong).

Prin imunelectroforeză s-au separat cinci clase de Ig: IgA, IgD, IgE, IgG, IgM. Clasele de Ig diferă între ele prin structură, proprietăți fizico-chimice și funcție.

Imunglobulinele A (GM=150000 D), reprezintă 15-20% din Ig serice, unde există sub formă de monomer, dar sunt principala Ig din secreții (IgA secretată): secrețiile intestinale, salivă, lacrimi, secrețiile nazale, bronșice, lapte. În secreții IgA există sub formă dimerizată, fiind alcătuită din doi monomeri de IgA, uniți printr-un polipepetid de legătură (J), de care se mai atașează o proteină numită componentă secretorie (secretată de celulele epiteliale). Aceasta îi facilitează excreția și asigură protecția față de acțiunea proteolitică a enzimelor din secreții. Dețin un rol major în imunitatea mucoaselor, prevenind aderența microorganismelor de suprafața acestora, determină aglutinarea și liza bacteriilor, inactivarea unor virusuri.

Imunglobulinele D (GM=180000D), formează sub 1% din totalul Ig plasmatice, dar sunt prezente pe suprafața limfocitelor circulante, ca și receptor pentru Ag. Rolul lor deși încă neclarificat în totalitate este legat de intervenția în diferențierea limfocitelor.

Imunglobulinele E (reagine) (GM=190000 D) sunt proteine monomerice, aflate doar sub forme de urme în ser. Aderă de suprafața bazofilelor și a mastocitelor ; intervin în medierea reacților de hipersensibilitate și anafilaxie. Dețin un rol deosebit în apărarea față de infestațiile parazitare (helmintice) și în patogeneza bolilor alergice (determină degranularea bazofilelor/mastocitelor), după cuplarea cu alergenul. Pot activa complementul pe calea alternativă.

Imunglobulinele G (GM=160000 D) sunt Ig monomerice; reprezintă 70-75% din Ig serice. Majoritatea AC produși în timpul răspunsului imun secundar sunt IgG. Prezintă activitate opsonizantă, antitoxică și antivirală. Activează calea clasică a sistemului complement (cu excepția IgG4). Datorită masei moleculare reduse pot traversa bariera fetoplacentară, asigurând imunitatea umorală a sugarului în primele luni de viață.

Imunglobulinele M (GM=900000D)-10% din Ig serice. Molecula are structură pentamerică, fiind formată din cinci subunități de bază, unite printr-o piesă polipeptidică de legătură (J). Poate fi găsite și în secreții, unde ca și IgA prezintă și o piesă secretorie cu rol

antiproteolitic. AC din perioada răspunsului primar sunt IgM. Au acțiune aglutinantă şi opsonizantă față de bacterii, dar pentru liza celulară necesită şi activarea complementului. Este prima Ig sintetizată postnatal.

2.5.1.5. Celulele implicate în răspunsul imun specific celular

Imunitatea celulară este realizată de celule specific sensibilizate, care contribuie la imunitatea celulară prin producția de limfokine şi activitatea citotoxică. Răspunsul imun celular parcurge aceleași etape, ca și în cazul răspunsului imun umoral. În urma expunerii organismului la un Ag specific, acesta este preluat şi prelucrat de macrofage, care expune materialul antigenic la suprafața membranei, complexat cu proteinele CMH. Recunoaşterea unui determinant antigenic de către un limfocit T(LT), este posibilă numai în cazul în care acel epitop este asociat pe membrana celulelor prezentatoare de Ag cu glicoproteinele CMH clasa I sau II. Limfocitele Th recunosc Ag în prezența moleculelor proteice din clasa II, iar limfocitele Tc (citotoxice), pe cele din clasa I . Recunoaşterea particulei antigenice se face prin intermediul unor *receptori pentru antigen (markeri celulari)*, care sunt similari moleculelor de Ig de la nivelul membranei LB. Aceştia sunt capabili să identifice numai un anumit determinant antigenic. Receptorii sunt formați din două lanțuri alfa şi beta, care au o regiune variabilă şi una constantă, ferm ancorată de membrana celulei T. Fiecare celulă T deține în medie 100000 de situsuri receptoare pe suprafața lor.

Prin legarea Ag , celulele T devin active, proliferează şi formează un număr mare de celule T activate, care pe calea limfei ajung ulterior în circulația sanguină, iar de aici în țesuturi şi apoi din nou în limfă, recirculând în permanență prin organism, timp de luni sau chiar ani de zile. Similar cu limfocitele B, o parte din LT activate (transformate blastic) se transformă în celule cu memorie imunologică, care se adaugă clonei specifice inițiale şi asigură un răspuns imun secundar mai prompt şi mai energic decât răspunsul primar. Celulele T cu memorie sunt localizate mai ales în țesuturile nelimfoide: piele, mucoasa respiratorie şi intestinală, fiind deci mai abundente la locul unor posibile întâlniri cu Ag, în vederea unui răspuns mai rapid. Limfocitele sunt implicate în imunitatea față de virusuri, paraziți, bacteriile rezistente la fagocitoză, celulele tumorale şi cele transplantate.

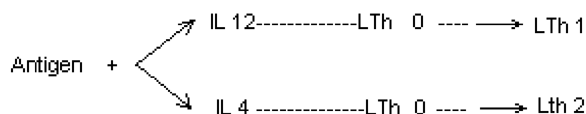
Celulele T în funcție de rolul lor în răspunsul imun sunt împărțite în mai multe clase: LT helper (LTh), LT citotoxice (LTc) şi LT supresoare (LTs).

1) Limfocitele T helper - sunt cea mai numeroasă populație de LT (>3/4). Principala lor funcție este cea de reglare imună, amplificatoare, prin secreția unor factori, numiți *limfokine* (Il 2-6, FSC-GM, INF gama, FNT alfa), care acționează asupra celorlalte celule implicate în răspunsul imun, cât şi asupra măduvei hematogene. Ele stimulează proliferarea limfocitelor B diferențierea lor spre plasmocite cu secreție de Ig.

Pe baza secreției de citokine s-a stabilit că celulele T helper aparțin la două subpopulații :

- LTh 1 sunt implicate în imunitatea mediată celular, în reacțiile de hipersensibilitate de tip întârziat, autoimunitate; secretă citokine de tip **1 :** INFγ, FNT, IL 2, IL 3, IL 12.

- LTh 2 intervin în imunitatea mediată umoral, în reacțiile alergice, în secreția citokinelor de tip **2:** IL 4, IL 5, IL 6, IL 10-13.



2) Limfocitele T citotoxice (limfocitele Killer)- celulele citotoxice recunosc determinantul Ag în asociație cu HLA clasa I. Legarea proteinelor receptor de pe suprafața LT citotoxice (LTc) de celula țintă este rapidă, specifică și strânsă. După fixare LTc, eliberează nişte proteine *perforine*, care produc orificii mari în membrana celulelor atacate, prin care apa din spațiul interstițial pătrunde în celulă, umflând-o, până la liza acesteia. În plus celulele killer eliberează niste substanțe cu efect citotoxic direct în celula țintă. LTc se desprind apoi de celula lizată şi pot lua parte la alte acțiuni litice. Activitatea lor este stimulată de LTh şi inhibată de LT supresoare.

3) Limfocitele T supresoare sunt celule reglatoare ale intensității răspunsului imun, care previn reacțiile imune exagerate, conferă protecție față de reacțiile autoimune şi mențin toleranța imunologică. Acțiunea lor se exercită atât asupra LB, inhibând sinteza de AC, cât şi asupra imunității celulare, suprimând proliferarea și manifestarea citotoxicității celulelor Tc față de antigene. Deficiența lor este implicată în patogeneza bolilor autoimune (hepatita cronică autoimună, tiroidita autoimună, anemia hemolitică autoimună).

2.6. FIZIOLOGIA TROMBOCITELOR

Trombocitele sau plachetele sanguine sunt discuri mici, rotunde sau ovalare, cu diametrul de 2-4 µm, anucleate, cu rol important în procesul de hemostază.

Trombopoeza

Plăcuțele sanguine se formează în măduva rosie hematogenă din celula stem multipotentă, din care prin procesele de diferențiere şi diviziune va rezulta *megacarioblastul,* apoi *promegacariocitul bazofil* şi în final *megacariocitul matur.* Procesul de fragmentare suferit de megacariocit dă naştere în circulația sanguină plăcuțelor sanguine. Fragmentarea megacariocitului matur are loc fie în măduva hematoformatoare, fie în circulația sanguină; în ambele situații însă, nucleii megacariocitelor rămân în măduvă.

Procesul de trombopoeză durează între 7-10 zile, zilnic se lansează în circulație 20000 ± 50000 de plăcuțe sanguine/mm^3. Durata de viață a unui trombocit este de aproximativ 8 zile, după care sunt îndepărtate din circulație de macrofagele splenice şi hepatice, valoarea lor sanguină este de 150000-400000/mm^3.

Scăderea numărului de trombocite sub 150000/mm^3, defineşte *trombocitopenia,* fenomen însoțit de tulburări hemoragipare. Creşterea numărului de trombocite peste 700000/mm^3 (*trombocitoză)* determină fenomene de hipercoagulabilitate.

Reglarea trombopoezei

Procesul de formare al plăcuțelor sanguine depinde de prezența unei *trombopoetine* activatoare, care se produce continuu în directă relație cu numărul de trombocite circulante. Hormonii estrogeni şi corticosteronul determină trombocitopenie, iar splina secretă factori umorali stimulatori, dar şi inhibitori ai trombopoezei.

Compoziția trombocitelor

Plăcuțele sanguine conțin glucide (1,9%), proteine (12%) şi lipide (13%).

a). Membrana trombocitară prezintă la suprafață un strat de glicoproteine capabile să împiedice aderarea lor la endoteliul sanguin integru şi să favorizeze aderarea dacă endoteliul sanguin este lezat, prin faptul că aceste glicoproteine adsorb ADP-ul şi factorul von Willebrand, factorul V, cu rol în procesele de aderare şi agregare plachetară.

b). Citoplasma trombocitelor conține:

-organite celulare, comune tuturor celulelor , mai puțin nucleul.

-proteine contractile (actină, miozină), care formează un inel de microtubuli cu rol în contracția trombocitelor. Tot din această categorie face parte *trombostenina*, o proteină prevăzută cu activitate ATP-azică.

-mitocondrii şi sisteme enzimatice capabile să sintetizeze ATP, ADP

-REN si aparat Golgi, care depozitează cantități crescute de Ca^{2+}

-granulațiile citoplasmei, puse în evidență prin microscopie electronică, sunt de trei tipuri: alfa, dense şi lizozomale. Granulațiile -alfa conțin: fibrinogen, FV, FIV, F von Willebrand, fibronectina

-dense conțin: ADP, ATP, Ca^{2+}, noradrenalină, serotonină

-lizozomale conțin hidrolaze

Aceste granulații îşi eliberează conținutul în timpul activării trombocitelor, în ordinea: granulații alfa –dense -lizozomale.

Rolul fiziologic al trombocitelor

Funcția majoră a trombocitelor este de apărare antihemoragică, prin faptul că ele aderă la endoteliul lezat, la suprafețe rugoase, participă la hemostază, la coagularea sanguină, la retracția cheagului. Trombocitele participă la reacții de fagocitare a complexelor Ag-Ac şi de favorizare a reacțiilor inflamatorii.

2.6.1. Hemostaza fiziologică

Hemostaza reprezintă un complex de evenimente biochimice care mențin fluiditatea curentului sangvin şi integritatea peretelui vascular cu rol în asigurarea homeostaziei organismului.

În orice moment se poate crea o breşă la nivelul peretului vascular însă mecanismele de oprire a sângerării intervin prompt şi eficient. Lezarea vasului sangvin poate fi determinată

chirurgical, prin acțiunea directă a unor agenți infecțioşi sau prin complexe imune atașate de celula endotelială. Prezența ateromului dislocă celula endotelială şi modifică peretele endotelial.

Strucrura vaselor mari şi mijlocii : - celula endotelială
- zona subendotelială
- media vasculară
- adventicea

a) *Celula endotelială* reprezintă o unitate anatomică şi funcțională care are o configurație antigenică proprie. Are un diametru de 50 micrometri şi o grosime de 3 micrometri. Între două celule endoteliale există un complex joncțional strâns în cazul sistemului vascular cerebral şi lax în vasele din rinichi, splină, măduva osoasă.

Celula endotelială are trei fațete: - una vasculară, netrombogenă denumită şi luminală
- una adezivă spre membrana bazală
- una coezivă de joncțiune cu cealaltă celulă endotelială.

Suprafața luminală are un înveliş special numit *glicocalix.* Există unele molecule de adeziune ce sunt exprimate la suprafața celulelor endoteliale numai în condiții de agresiune (de ex. procese inflamatorii) care vor interacționa cu porțiuni specifice de pe neutrofile favorizând atașarea acestora de peretele vascular şi ulterior diapedeza. Există 3 familii de astfel de molecule:
- imunoglobulinele de ale celulelor endoteliale
- integrinele
- selectinele

Suprafața internă aderă la țesutul conjuctiv din zona subendotelială prin intermediul integrinelor.

A treia fațetă a celulei endoteliale este cea mai coezivă, realizând joncțiuni cu celulele vecine dar şi cu rol în transferul informației de la o celulă la alta. Această zonă joncțională serveşte ca o barieră selectivă în calea macromoleculelor circulante.

Funcțiile celulelor endoteliale : - bariera de permeabilitate
- capacitatea de a secreta factor Willenbrand, prostaciclina, fibronectina tisulară, IL-8, collagen IV
- structura antigenică de suprafață unică pentru fiecare țesut
- rol de ataşare a proteinelor C şi S prin intermediul trombomodulinei

b) *Zona subendotelială* este aria aflată în vecinatatea celulei endoteliale pe membrana bazală. La nivelul ei există fibre de elastina, colagen, fibronectină, glicozaminoglicani importanți în hemostază.

c) *Tunica medie vasculară* este formată din numeroase fibre musculare netede şi țesut conjuctiv. Fibra musculară netedă este o celulă multifuncțională cu posibilități de migrare şi proliferare. Aici se află şi vasa vasorum, artere nutritive.

d) *Adventicea* este zona externă a vasului în care se găsesc fibroblaşti, vase mici sangvine, limfatice şi nervi. Rolul funcțional al adventicei este acela de a realiza o “carcasă “ care apară structura vasculară.

2.6.2. Coagularea sângelui

Hemostaza semnifică împiedicarea pierderii de sânge. Atunci când un vas sanguin este lezat sau se rupe, se declanşează următoarele mecanisme ale hemostazei:

a) spasmul vascular
b) formarea trombului plachetar
c) coagularea sângelui.

a) Vasoconstricția

Imediat după ce s-a produs tăierea sau ruperea unui vas sanguin, stimularea vasului traumatizat determină constricția peretelui vascular, fenomen ce are ca urmare scăderea fluxului sanguin prin ruptura vasculară. Vasoconstricția se produce prin: reflexe nervoase, spasmul musculaturii locale, factori umorali locali, eliberați de țesuturile traumatizate şi de trombocitele circulante.

b) Formarea trombului plachetar

Dacă fisura vasului sanguin este foarte mică, închiderea fisurii se produce printr-un tromb plachetar frecvent şi nu printr-un cheag de sânge. Când trombocitele vin în contact cu o suprafață vasculară lezată, cu fibrele de colagen din peretele vascular sau chiar cu endoteliile lezate, ele îşi schimbă radical aspectul, în sensul că încep să se umfle, primesc forme neregulate cu numeroase prelungiri, care proemină la suprafața lor.

Trombocitele se contractă puternic, prin activarea proteinelor contractile şi eliberează din granulații factorii activi pe care-i conțin. Astefl, ele devin adezive şi se lipesc de fibrele de colagen.

Trombocitele vor secreta cantități crescute de ADP, iar enzimele lor formează TxA_2 (tromboxanul A_2), care este secretat în sânge. ADP-ul şi TxA_2 vor activa trombocitele învecinate, care devin şi ele adezive şi aderă la trombocitele activate inițial. Prin activarea succesivă a unui număr din ce în ce mai mare de trombocite se formează cheagul plachetar.

Trombocitele sunt ancorate de colagenul vascular prin intervenția factorului von Willebrand, care în sângele circulant formează un complex cu FVIII al coagulării. ADP-ul, TxA_2, PAF, trombina, colagenul sunt substanțe care vor determina în membrana trombocitelor activarea enzimei PL-C (fosfolipaza C), ce catalizează reacția de transformare a PIP_2 în DAG şi IP_3.

IP_3 eliberează Ca^{2+} din depozitele intraplachetare şi împreună cu DAG acționează asupra enzimei PL-A_2 (fosfolipaza A_2), care desprinde acidul arahidonic din membrana trombocitului.

Acidul arahidonic pe calea- ciclooxigenazei dă naştere la TxA_2, Pg, PgI_2 (prostaciclina) şi pe cea a lipooxigenazei la LT (leucotriene)

Tromboxanul A_2, prostaglandinele şi leucotrienele sunt substanțe proagregante. Prostaglandina I_2 (Pg I_2) este o substanță ce aparține peretelui vascular şi produce vasodilatație şi are efect antiagregant plachetar.

PL A_2 poate fi inhibată de glucocorticoizi, împiedicând desprinderea acidului arahidonic din membrana trombocitară. Ciclooxigenaza este inhibată de AINS (antiinflamatoare nesteroidiene-Indometacin, Aspirină în doze mici) cu efect de scădere a TxA_2, însă fără acțiune asupra PgI_2. Se previn astfel trombozele, infarctele miocardice.

c) Coagularea sângelui

Cheagul sanguin începe să se formeze la 15-20 secunde după ce peretele vascular a fost traumatizat sever şi la 1-2 minute dacă traumatismul a fost minor. Procesul de coagulare este inițiat de substanțele activatoare eliberate din peretele vascular traumatizat şi de către trombocitele şi proteinele sanguine care aderă de peretele vascular lezat. În aproximativ 3-6 minute după ruptura vasului, dacă ruptura nu este prea mare, orificiul este umplut cu un cheag de sânge. Între 20 minute şi o oră, cheagul se retractă, mecanism în care trombocitele au un rol decisiv.

Mecanismul coagulării sanguine parcurge trei etape:

1. formarea unui complex de substanțe, numite *activatorul protrombinei.*
2. activatorul protrombinei catalizează transformarea protrombinei în trombină.
3. trombina acționează ca o enzimă, ce converteşte fibrinogenul în filamente de fibrină, care prin înglobarea trombocitelor, a celulelor sanguine şi a a plasmei formează *cheagul sanguin* (Figura nr. 8.10.).

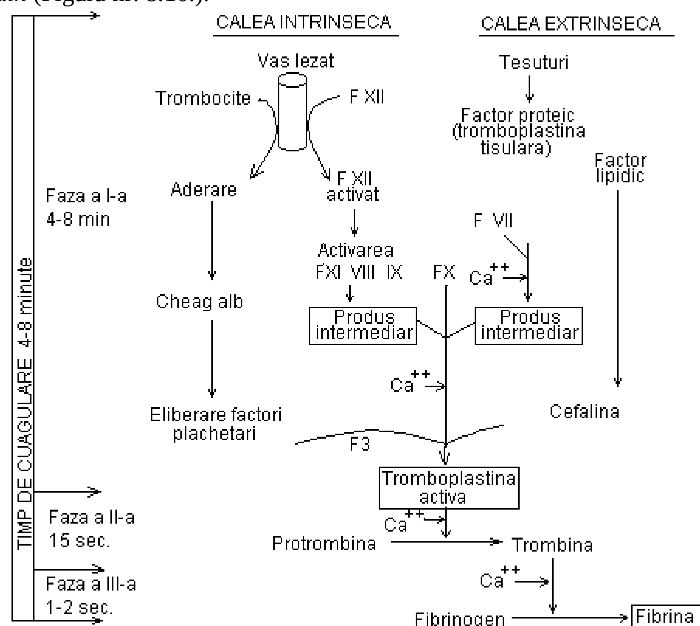


Figura nr. 2.10. Schema coagulării

1) Formarea complexului activatorul protrombinei

Acest complex se poate forma în cazul traumatizării peretelui vascular şi a țesuturilor adiacente, dar şi în cazul alterării sângelui sau contactul sângelui cu celulele țesuturilor lezate şi are menirea de a determina conversia protrombinei în trombină. Activatorul protrombinei se poate forma pe două căi:

-calea extrinsecă, declanşată de traumatismul vascular şi a țesuturilor învecinate.

-calea intrinsecă, declanşată chiar în sânge. Factorii coagulării sanguine se găsesc în sânge sub forme inactive, de enzime proteolitice, care după ce au fost convertiţi în forme active, produc reacţiile în cascadă ale procesului de coagulare (Tabelul nr. 8.4.).

FACTORUL DE COAGUARE	**SINONIM**
I	FIBRINOGEN
II	PROTROMBINA
III (factorul tistular)	TROMBOPLASTINA TISULARĂ
IV	CALCIU
V	PROACCELERINA
VII	PROCONVERTINA
VIII	FACTOR ANTIHEMOFILIC A
IX	FACTOR ANTIHEMOFILIC B (factorul Christmas)
X	FACTORUL STUART PROWER
X1	FACTORUL ANTIHEMOFILIC C
XII	FACTORUL HAGEMAN
XIIII	FACTORUL STABILIZATOR AL FIBRINEI
PREKALICREINA	FACTORUL FLETCHER
KININOGEN CU MOLECULĂ MARE	FACTORUL FITZGERALD

Tabel nr. 2.4. Factorii sanguini ai coagulării

Mecanismul *extrinsec* este iniţiat de peretele vascular traumatizat sau de ţesuturile extravasculare şi parcurge trei etape:

- eliberarea tromboplastinei tisulare (un complex format din fosfolipidele mebranelor celulelor lezate şi o enzimă proteolitică)
- activarea factorului X se produce prin combinarea tromboplastinei tisulare cu factorul VII şi Ca^{2+}.
- factorul X activat, împreună cu factorul V, cu fosfolipidele tisulare formează complexul numit activatorul protrombinei, care în câteva secunde desface protrombina în trombină.

Mecanismul *intrinsec* este iniţiat de contactul sângelui cu suprafeţele rugoase sau de diferite afecţiuni sanguine, în care este perturbat echilibrul dintre substanţele procoagulante, care promovează coagularea şi cele anticoagulante, care inhibă coagularea.

- o afecţiune sanguină sau contactul sângelui cu colagenul din peretele vascular, modifică F XII , care capătă o nouă configuraţie de enzimă proteolitică, numită factor XII activat (FXIIa). Alterarea sângelui determină distrugerea trombocitelor cu eliberarea factorului 3 plachetar.

- activarea factorului XI se produce prin acțiunea enzimatică a factorului XIIa (activat), alături de prekalicreină şi kininogenul cu moleculă mare.
- activarea factorului IX prin acțiunea factorului XI activat (FXIa), împreună cu Ca^{2+}.
- activarea factorului X se produce prin intervenția FIXa şi a FVIII, factorul 3 plachetar, eliberat din trombocitele lezate. Lipsa FVIII perturbă această etapă a coagulării şi defineşte afecțiunea numită *hemofilia A* (clasică). Când trombocitele sunt insuficiente apare boala hemoragică.
- formarea activatorului protrombinei, prin combinarea FXa cu FV, fosfolipidele plachetare sau tisulare, complex menit să cliveze protrombina în trombină.

Această etapă este comună celor două căi de declanşare a coagulării.

2) Conversia protrombinei în trombină se produce prin acțiunea activatorului protrombinei, trombina rezultată, având rolul de a transforma fibrinogenul în fibrină. Protrombina este o alfa 2 globulină, care se rupe în componente mai mici, dintre care una este trombina. Ea este sintetizată de ficat în prezența vitaminei K, ca şi factorii VII, IX, X. În afecțiunile hepatice sau în deficitul de vitamină K se produce scăderea formării protrombinei, cu apariția tendinței la sângerare.

3) Conversia fibrinogenului în fibrină insolubilă

Prin acțiunea enzimatică a trombinei asupra fibrinogenului rezultă monomerul de fibrină , care spontan polimerizează, formând filamente lungi de fibrină și astfel se constituie reticulul cheagului, care sub influența FXIII (stabilizator al fibrinei), devine cu mult mai stabil, oprind sângerarea.

Procesul de retracție a cheagului se produce la câteva minute după ce s-a format şi s-a ancorat trombusul de fibrină. El se realizează prin contractarea cheagului şi eliminarea lichidului pe care-l conține. Prezența trombocitelor este indispensabilă acestui proces, ele continuă să secrete substanțe procoagulante (FXIII), care mențin legăturile stabile dintre filamentele de fibrină. Prin retracția cheagului, marginile vasului lezat sunt atrase, fapt ce contribuie la hemostază.

Fibrinoliza presupune degradarea rețelei de fibrină produsă prin acțiunea plasminei, o enzimă aflată în sânge sub formă inactivă, numită *plsminogen.* Activarea plasminogenului se produce sub influența activatorului tisular al plasminogenului, eliberat de endoteliul vascular şi țesuturi ca: miocardul, plămânul, uterul, ovarul, prostata. Rezultatul acțiunii plasminei este dizolvarea cheagului după oprirea sângerării.

Scopul fibrinolizei este reducerea dimensiunii trombusului prevenind obstrucția lumenului după oprirea sângerării. Acest fapt este posibil prin digestia enzimatică a fibrinei realizată de plasmină, această serinprotează rezultată din plasminogen. Celula endotelială de care s-a ataşat trombina prin intermediul trombomodulinei va secreta activatorul tisular al plasminogenului. Acesta este absorbit la nivelul rețelei de fibrină şi realizează un situs de legare al plasminogenului. Afinitatea activatorului tisular al plasminogenului pentru fibrină este de 400 de ori mai mare decât afinitatea acestuia pentru plasminogenul circulant. De aceea plasmina se formează numai în interiorul trombusului de fibrină (Figura 8.11.)

Activatorul tisular
Plasminogen ------------ ----------------------→ Plasmina

Plasmina
Fibrina --------------------------------------→Produşi de degradare ai fibrinei

Figura nr. 2.11. Schema fibrinolizei

Activarea plasminogenului în plasmină are loc și în prezența factorului XIIIa, a urokinazei, a streptokinazei. Produşii de degradare ai fibrinei (X,Y,D,E) se găsesc în multiple fragmente solubile.

Este de remarcat în procesul hemostazei intervenția fiziologică a sistemului monocit – macrofagic din ficat, splină, ganglioni limfatici, măduva osoasă, care are rolul de a capta şi îndepărta din circulația sangvină monomerii de fibrină, produşii de degradare ai fibrinei precum şi factorii coagulării care depăşesc concentrația normală.

O alta etapă a hemostazei este aşa – numita fază reologică, mecanica prin care fluxul sangvin "spală" locul leziunii endoteliale scăzând numarul de trombocite şi concentrația factorilor de coagulare şi fibrinoliza.

2.6.3. Controlul coagulării

Procesul coagulării este echilibrat prin intervenția unor factori cu rol anticoagulant.

a) Fluxul sanguin are rol în delimitarea procesului, prin faptul că îndepărtează şi diluează factorii activați din zona interesată şi fragmentează fibrina.

b) Clearence-ul factorilor activi. Factorii plasmatici activați în circulație sunt metabolizați şi inactivați la nivelul ficatului, sistemului reticuloendotelial şi plămânului, realizându-se o reducere a concentrației lor.

c) Antitrombinele plasmatice.Cele mai cunoscute antitrombine plasmatice sunt:

- antitrobina I, care inactivează 85-90% din trombina formată
- antitrombina III este o alfa globulină, care inactivează trombina, este de asemenea cofactor al heparinei şi inactivează factorii coagulării III, VII, X, precum şi plasmina.
- alfa 2 macroglobulina

d) Antifactorii plasmatici

Sunt reprezentați de inhibitori ai factorilor plasmatici ai coagulării. Factorul X al coagulării este inactivat de antitrombina I, III, heparină. Factorii V, VIII ai coagulării sunt inhibați de concentrații crescute de trombină. Factorul X activat, factorii V, IV, III sunt inactivați de alfa 2 globulina. Factorul XI activat este inactivat de alfa 1 antitripsină.

Heparina este un polizaharid produs în plămân şi ficat; este stocată şi transportată de mastocite şi polimorfonuclearele bazofile. Ea acționează având ca şi cofactor antitrombina III, prin neutralizarea trombinei, dar şi prin împiedicarea activării factorului IX al coagulării.

Sistemul fibrinolitic este un complex de factori care limitează acțiunea sistemului procoagulant fibrinoformator.

Cuplul plasminogen-plasmină

Plasminogenul este forma inactivă a plasminei, fiind sintetizat în ficat. Eliberează *plasmina*, enzimă cu activitate proteolitică, care hidrolizează fibrina, transformând-o în fragmente solubile. Ea are capacitatea de a distruge fibrinogenul şi unii factori procoagulanţi (V, VIII). Efectul plasminei este de a limita extinderea trombusului de fibrină şi de a preveni coagularea intravasculară.

Factorii activatori ai plasminogenului

Transformarea plasminogenului în plasmină se realizează prin acțiunea activatorilor specifici, care sunt de două tipuri: umorali (rapizi) şi tisulari (lenți).

Activatorii umorali sunt reprezentați de FXIIa, prekalicreina, kalicreina, în timp ce activatorii lenți aparțin unor organe ca: uterul, prostata, plămânul, tiroida, suprarenalele.

Factorii inhibitori ai plasminei

Au rolul de a inactiva plasmina imediat după formare. Există o alfa 2 macroglobulină sintetizată de ficat, alfa 1 antitripsina produsă de pancreas şi parotidă.

2.6.4. Anticoagulantele

Pe lângă substanțele anticoagulante endogene, există substanţe capabile să scadă activitatea coagulantă a sângelui foarte mult, motiv pentru care în unele afecțiuni tromboembolice, cum ar fi tromboza coronariană sau embolia pulmonară se administrează dinafară. Unele din cele mai eficace clinic sunt *heparina şi cumarinicele.*

Heparina injectată intravenos determină creşterea timpului de coagulare (TC), care apare instantaneu, împiedicând dezvoltarea unor noi tromboemboli. Durata de acțiune a heparinei este de 3-4 ore, după care este distrusă de o enzimă numită *heparinază.* Anticoagulantele cumarinice de tipul *warfarinei,* un derivat de cumarină, determină scăderea protrombinei, a factorilor VIII, IX, X sintetizați în ficat. Warfarina împiedică puternic sinteza hepatică a FVIII, FIX, FX prin faptul că intră în competiție cu vitamina K, blocându-i activitatea. Procesul de coagulare nu este blocat imediat prin administrarea warfarinei, deoarece trebuie aşteptată distrugerea naturală a protrombinei existente deja în circulația sanguină. Coagularea normală reapare la 1-2 zile după întreruperea tratamentului.

Dicumarolul (Trombostopul) este un alt produs ce acționează ca antivitamină K, împiedicând formarea complexului protrombinic. Coagularea sângelui poate fi împiedicată de unele substanțe, cum ar fi: veninul de şarpe prin mecanism antitromboplastinic, de hirudină (substanţă secretată de glandele salivare ale lipitorilor Hirudo medicinalis) prin acțiune antitrombinică.

3.FIZIOLOGIA APARATULUI CARDIOVASCULAR

3.1.FIZIOLOGIA INIMII

Principala funcție a aparatului cardiovascular în organism este aceea de transport a oxigenului şi al substanțelor nutritive la țesuturi şi îndepărtarea produşilor de metabolism, transportul substanțelor biologic-active participante la reglarea şi asigurarea viabilității şi unității organismului. Se mai adaugă funcții neuroumorale şi hormonale ale vaselor şi inimii.

Pentru acestea, inima funcționează ca o pompă cu activitate continuă şi adaptabilă condițiilor metabolice şi multiplelor activități ale organismului. Din aceste puncte de vedere este obligatorie o performanță optimă a inimii realizată prin interacțiunea dinamică şi complexă a unor factori (fig. 1):

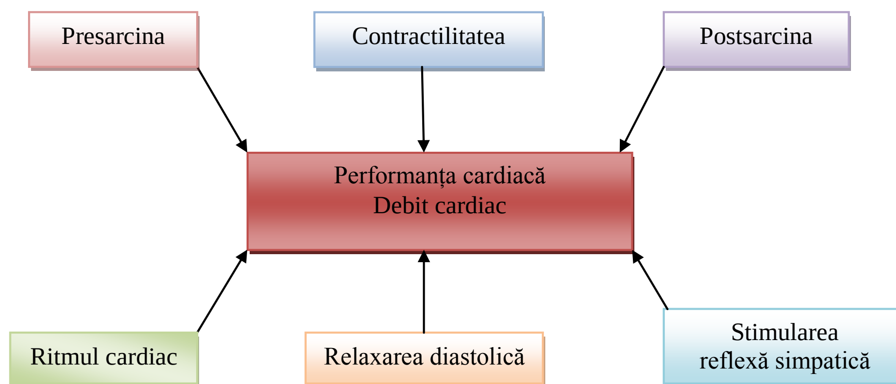


Fig.3.1. Factorii principali ai performanței cardiace

şi coparticiparea, în grad variat, a altor factori precum: contracția atriilor, activitatea succesivă a atriilor şi ventricolilor, contracția sincronă a ventricolilor, activitatea sistemului nervos, influența unor substanțe biologic-active (hormoni, substanțe umorale), activitatea fizică, sarcină etc.

Arterele, arteriolele, capilarele, venulele şi venele formează o vastă reţea de tuburi musculo-elastice şi elastice cu structură şi funcţii diferite care asigură transportul sângelui la şi dinspre ţesuturi.

În „marea circulaţie" (sistemică) sângele urmează circuitul: ventricol stâng→artere→arteriole→capilare→venule→vene→atriu drept (fig.), iar în „mica circulaţie" (pulmonară): ventricol drept→arteră pulmonară→plămâni→vene pulmonare→atriu stâng. Ambele sunt dispuse în serie şi funcţionează în regim presional diferit, ândeplinind roluri fiziologice diferite.

3.1.1. MUŞCHIUL CARDIAC-PARTICULARITĂŢI MORFOFUNCŢIONALE

Inima se prezintă ca un organ musculo-cavitar globulos de tip sinciţial-funcţional, organizare care îi conferă atât rol de rezervor sanguin, cât mai ales de pompă aspiro-respingătoare cu activitate continuă, ritmică, sistolo-diastolică.

Pericardul limitează expansiunea şi umplerea diastolică, îndeosebi a ventricolului drept protejând circulaţia pulmonară de supraîncărcări (congestie) şi asigură suport pentru atrii.

Rezistenţa electrică foarte scăzută şi joncţiunile intercelulare de la nivelul discurilor intercalare ferme asigură caracterul sinciţial-funcţional, electric şi mecanic a miocardului. Aparatul contractil al fibrei miocardice nu depăşeşte jumătate din volumul celulei şi are o structură asemănătoare cu cea a muşchiului scheletic, dar sistemul transversal de tubuli (în „T") este reprezentat de invaginaţii ale sarcolemei penetrând sarcomerul la nivcelul membranei „Z" şi fiind în continuitate cu mediul extracelular. La nivelul liniilor „Z" tubulul în „T" vine în contact direct cu extremităţile dilatate (cisterne) a doi tubuli longitudinali (în „L"), asigurând o *triadă funcţională*, esenţială în cuplarea excitaţiei cu contracţia (fig.).

Endocardul asigură netezimea suprafeţei în contact cu sângele circulant, tapetând cavităţile inimii. Lezarea integrităţii structurale a endocardului predispune la depunerea de fibrină şi formarea de trombusuri în cavităţile inimii.

Sistemul valvular cardiac se inseră la nivelul orificiilor atrio-ventriculare şi vaselor mari având o structură fibroconjunctivă. Dirijează curgerea sângelui într-un singur sens prin orificiile atrio-ventriculare, aortice şi pulmonare. Diferenţele de presiune sistolo-diastolică asigurată de pompa cardiacă închid şi deschid pasiv valvele.

O structură anatomo-histologică intracardiacă numită **sistemul autonom excito-conductor cardiac** iniţiază şi propagă potenţialul de acţiune şi este compus din:

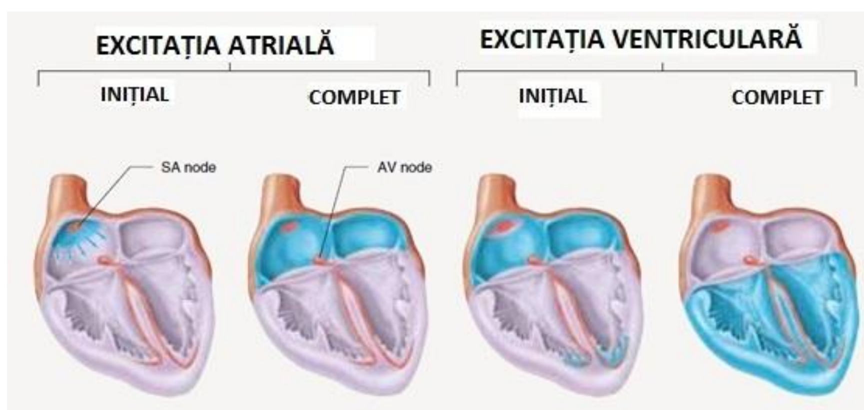


Fig. 3.1.1. Sistemul excito-conductor al inimii

- *Nodulul sinusal* (2mm/2cm) situat între vena cavă superioară şi atriul drept format din celule nodale dotate cu automatism, celule tranziționale (fusiforme) şi celule miocardice propriu-zise, este vascularizat de artera sinusală (ramură din coronara dreaptă) şi inervat de fibre simpatice şi parasimpatice (din nervul vag).
- *Nodulul atrio-ventricular* situat subendocardic posterior şi la dreapta marginii inferioare a septului interatrial, lângă orificiul sinusului coronar şi reprezentând singura soluție de contact atrio-ventricular, de conducere a potențialului de acțiune. La componenta celulară asemănătoare cu cea a nodului sinusal se adaugă celulel de tip Purkinje cu rol de conducere. Este vascularizat de artera coronară dreaptăşi inervat de fibre parasimpatice din nervul stâng.
- *Fascicolul Hiss* constitue continuarea extremității ventriculare a nodulului atrio-ventricular şi se ândreaptă spre marginea posterioară a părții membranare a septului interventricular şi apoi în jos şi anterior spre marginea anterioară, inclus şi izolat într-un canal. Se bifurcă în zona de inserțe a valvei tricuspide, ramura stângă perforând membrana se aşează pe marginea superioară a septului muscular. În spațiul subendocardic din zona valvei aortice se divide în două ramuri (anterioară şi posterioară), ramura dreaptă coboară pe partea dreaptă a septului subendocardic mai jos decât ramura stângă. Este format din celule Purkinje mari care dezvoltă conexiuni cu fibrele subendocardice.
- *Rețeaua Purkinje* continuă ramurile fasciculului Hiss, subendocardic, iar fibrele terminale pătrund în miocard.

Excitația inimii se generează la nivelul nodulului sinusal care se constitue în peacemaker-ul inimii, de unde se propagă în cuprinsul celor două atrii şi apoi în cele două ventricole prin nodului atrio-ventricular, fascicolul Hiss cu cele două ramuri ale sale şi rețeaua Purkinje. La acest nivel străbate miocardul dinspre interior spre exterior şi de la vârf spre baza inimii ceea ce se poate recunoaşte şi pe electrocardiogramă (ECG) (vezi fig.).

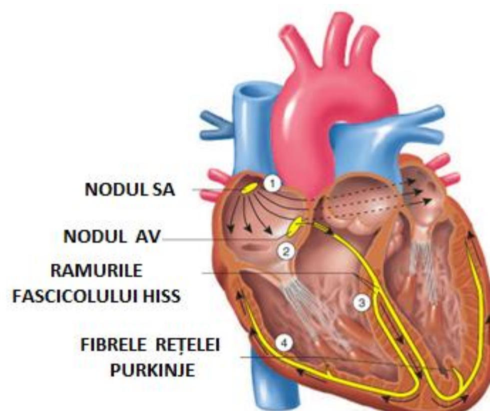


Fig. 3.1.1.2.Evoluția potențialului de tip peacemaker la nivelul inimii.

Potențialul de tip peacemaker este caracterizat prin absența potențialului de repaus (membranar) stabil. Cu toate acestea, după fiecare repolarizare potențialul cu valoarea cea mai negativă este potențialul diastolic maximal (aprox. -70mV), crește până atinge potențialul prag (aprox.-40mV), dincolo de care se produce potențialul de acțiune.

Modificările ulterioare de conductanță ionică de la nivelul membranei plasmatice şi ca atare, curenții ionici, sunt determinate de acest potențial de acțiune: pornind de la potențialul diastolic maxim se observă, mai întâi, o creştere neselectivă a conductanței şi o intrare de cationi care antrenează o depolarizare lentă. Când este atins potențialul de prag are loc o intrare masivă de calciu în celulă, fenomen care stă la originea creşterii bruşte a pantei potențialului de acțiune. Fiecare potențial de acțiune generat de nodulul sinusal produce, în mod normal, o contracție cardiacă ceea ce înseamnă că frecvența descărcării determină frecvența cardiacă.

Toate structurile sistemului excitoconductor au capacitatea de a se depolariza spontan dar cu frecvențe diferite: nodulul sinusal 60-100/min, nodulul atrio-ventricular 40-55/min, fascicolul Hiss cu ramurile sale şi rețeaua Purkinje 25-40/min.

Miocardul de lucru al atriilor şi ventricolelor prezintă canale de Na^+ tensodependente, rapidecare permit o intrare masivă a Na^+ în celulă declanşând un potențial de acțiune caracterizat printr-o pantă ascendentă relativ rapidă comparativ cu evoluția potențialului de acțiune de tip peacemaker.

Inima poate funcționa fără intervenție exterioară în virtutea automatismului său, totuți este necesară adaptarea funcției cardiace la cerințele organismului prin intervenții de natură nervoasă, inclusiv prin adrenalina plasmatică, asupra unor parametrii ai funcției cardiace: frecvența formării de impulsuri de la peacemaker (efect cronotrop); viteza de conducere a excitației în special la nivelul nodulului atrio-ventricular (efect dromotrop); forța de contracție musculară-contractilitatea inimii (efect inotrop). Aceste modificări ale activității cardiace pot fi provocate de către acetilcolina eliberată din fibrele parasimpatice provenite din vag, via receptorii colinergici M_2 din celule de tip peacemaker, prin noradrenalina eliberată din fibrele simpatice cardiace şi adrenalina circulantă, via receptorii β_1-adrenergici. La nivelul nodulului sinusal adrenalina creşte frecvența descărcării impulsurilor (efect cronotrop pozitiv), iar

acetilcolina o diminuă (efect cronotrop negativ). Numai noradrenalina şi adrenalina exercită acțiune cronotropă asupra restului din sistemul excitoconductor ceea ce le conferă un rol decisiv într-o eventuală preluare a genezei excitațiilor de către nodulul atrio-ventricular sau structuri subiacente.

Acetilcolina (Ach) eliberată din ramura stângă a nervului vag întârzie conducerea spre nodul atrio-ventricular, în timp ce noradrenalina şi adrenalina o accelerează, modificând viteza de ascensiune a potențialului de acțiune. Cele două au şi un efect inotrop pozitv direct asupra miocardului activ. Creşterea contractilității determină creşterea intrării ionilor de Ca^{++} indusă prin receptorii β_1-adrenergici. Creşterea intrării ionilor de Ca^{++} poate fi blocată farmacologic prin blocanții canalelor calciu. Contractilitatea poate fi crescută şi prin prelungirea duratei potențialului de acțiune (intrarea ionilor de Ca^{++} în timpul platoului), dar şi prin inhibiția Na^+-K^+-ATP-azei, de exemplu prin glicozide (digitalina şi strofantina) rezultând un gradient al ionilor de Na^+ mai slab la nivelul membranei celulare, o mai mică forță motrice pentru schimbătorul 3 Na^+/ Ca^{++}, o redusă ieşire a ionului de Ca^{++} cu efect asupra creşterii concentrației citosolice a Ca^{++}.

Frecvența cardiacă scăzută permite o diminuare a intrării Ca^{++} în celulă oferind în acelaşi timp mai mult timp pentru ieşirea Ca^{++}, având ca efect o scădere a concentrației citosolice medie a ionilor de Ca^{++} şi deci o contractilitate scăzută. Prin acest mecanism nervul vag poate exercita indirect o acțiune inotrop negativă. Simpaticul acționează invers.

I.2. CICLUL CARDIAC

În repaus frecvența cardiacă este de 60-80/min.. Cele patru faze ale activității ventriculare se succed în mai puțin de 1 sec.:

1) Faza de punere în tensiune
2) Faza de ejecție sistolică
3) Faza de relaxare
4) Faza de umplere, a diastolei.

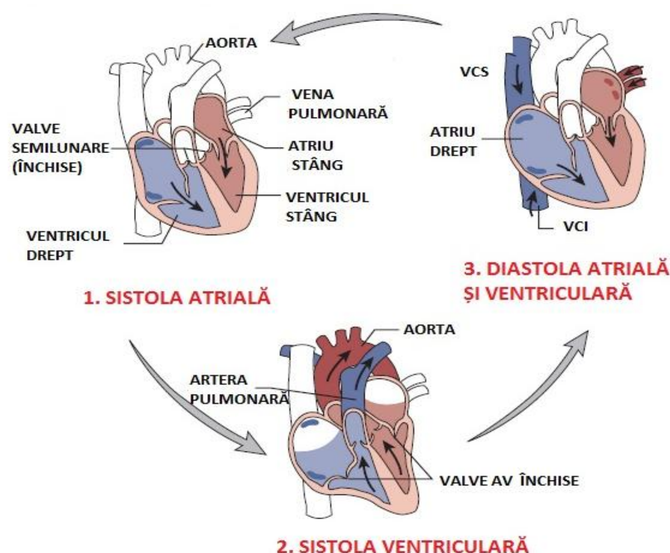


Fig. 4. Stadiile ciclului cardiac (VCS- vena cavă superioară, VCI- vena cavă inferioară)

Aceste fenomene mecanice ale activității cardiace sunt precedate de stimularea electrică a atriilor şi ventricolelor. Valvele cardiace asigură curgerea unii direcțională a sângelui de la atrii spre ventricole şi de la ventricole spre aortă şi artera pulmonară (fig.). Deschiderea sau închiderea valvelor depinde de presiunile de o parte şi de alta a lor.

La sfârşitul diastolei ventriculare (faza 4) depolarizarea nodulului sinusal (debutul undei P pe ECG), provoacă contracția atriilor, apoi excitația atinge ventricolii (complexul QRS pe ECG). Presiunea ventriculară creşte, o depăşeşte pe cea a atriilor ceea ce provoacă închiderea valvelor cuspide (mitrala şi tricuspida). Diastola se sfârşeşte în momentul în care volumul ventricular telediastolic ajunge la aproximativ 120 ml, mai precis 70 ml/mp suprafață corporală (sc.). După aceasta debutează faza de punere în tensiune (1) şi care durează aprox. 50 ms., ventricolii încep să se contracte (toate valvele fiind închise): contracția izovolumetrică şi perceperea primului zgomot cardiac (zgomotul I sistolic); presiunea intraventriculară creşte rapid. Când presiunea în ventricolul stâng depăşeşte presiunea aortică la o valoare de peste 80 mm Hg şi în ventricolul drept pe cea a arterei pulmonare, de peste 10 mm Hg, valvele sigmoide, aortică şi pulmonară, se deschid.

Aceasta marchează debutul fazei de ejecție în timpul căreia presiunea în ventricolul stâng şi aortă atinge un maximum de aprox.120 mm Hg (presiunea sistolică). În debutul fazei cea mai mare parte a volumului sistolic este expulzat rapid iar viteza de curgere la nivelul rădăcinii aortei atinge maximum. Prin urmare excitația miocardului încetează (unda T pe ECG) şi presiunea ventriculară începe să se diminueze, restul volumului ventricular evacuându-se mai încet, iar în final devine sub nivelul celui din aortă, respectiv artera pulmonară, antrenând închiderea valvelor sigmoide şi apariția zgomotului II (diastolic).

În repaus volumul sistolic este în medie de 80 ml, mai precis 47 ml/mp sc.. Şi din acest motiv fracția de ejecție a ventricolului stâng în repaus este de 0.67, ceea ce înseamnă că în ventricol rămâne un volum de aprox. 40 ml numit volum telesistolic. Este momentul debutului diastolei cu faza de relaxare izovolumetrică (faza 3, 60 ms). În acest timp atriile sunt din nou reumplute sub efectul preponderent al aspirației. Presiunea ventriculară scade brusc, cea atrială fiind crescută antrenează redeschiderea valvelor cuspide.

Faza de reumplere (faza 4) durează în repaus aprox. 500 ms. Sângele se scurge foarte rapid din atrii în ventricole (faza de umplere rapidă) până la egalizarea presiunilor între cele două compartimente. În final atriile se contractă intervenind cu aprox. 15% la umplerea ventriculară la o frecvență cardiacă normală. Activitatea intermitentă a inimii produce o undă pulsatilă (de presiune) care se propagă pe parcursul rețelei arteriale cu viteze diferite (aortă= 3-5m/sec., artera radială=5-12 m/sec). Viteza undei este mai crescută decât cea a fluxului sanguin (max. 1m/sec. în aortă) şi cu atât mai mare cu cât pereții vaselor sunt mai rigizi.

I.3. REGLAREA VOLUMULUI DE EJECȚIE CARDIACĂ

În timp ce adaptarea activității cardiace la nevoile organismului se află sub control extrinsec, adaptarea volumului de ejecție la modificările de umplere (legate de poziția corpului, respirație) şi la presiunea aortică reprezintă un mecanism autonom şi depinde de alungirea telediastolică a miocardului (mecanismul Frank-Starling). Scopul este acela de a egaliza simultan volumele de ejecție ale celor două ventricole pentru a evita orice stază în circulația pulmonară şi sistemică.

Atunci când umplerea ventriculară (presarcina) creşte, debutul fazei de punere în tensiune reprezentată pe curba de întindere de repaus este deplasată spre dreapta. Din acest motiv volumul telediastolic creşte ca de altfel şi volumul de ejecție sistolică iar volumul telesistolic mai puțin. Când presiunea aortică (postsarcina) creşte valva aortică nu se deschide decât la o presiune ventriculară mai crescută. Când o modificare a activității cardiace este independentă de pre sau postsarcină se vorbeşte de contractilitate modificată sau inotropie. Astfel, contractilitatea poate creşte prin acțiunea inotrop pozitivă a noradrenalinei sau adrenalinei, crescând frecvența cardiacă (calea β_1 adrenergică).

I.4. REÎNTOARCEREA VENOASĂ

Forțele de propulsie ale fluxului venos:

1) Reziduul presiunii arteriale, menținut dincolo de rețeaua capilară (aprox. 15 mm HG).

2) Efectul sucțiunii datorat coborârii planşeului valvular în timpul contracției ventriculare.

3) Presiunea exercitată asupra pereților venoşi în momentul contracțiilor muşchilor scheletici („pompa musculară"), valvele venoase împiedicând orice mişcare contracurent.

4) În timpul inspirului se produc simultan o hiperpresiune intraabdominală şi o depresiune în cutia toracică (presiunea intrapleurală), conducând la o dilatare venoasă în torace şi la o aspirare a sângelui.

La trecerea din poziția culcat în poziția verticală, vasele gambiere se supraîncarcă sub efectul coloanei sanguine şi efectul presiunii hidrostatice. Acest fapt antrenează o dilatare

venoasă urmare a distensibilității venelor, superioară celei a arterelor şi o retenție de aproximativ de 0,4 l sânge. Rezultă o scădere a întoarcerii venoase la inima dreaptă şi o cădere a volumului de ejecție sistolic şi deci a debitului cardiac. Pentru a evita o puternică scădere a presiunii arteriale consecutivă a acestei schimbări de poziție, adică pentru a evita un colaps hidrostatic, rezistența periferică şi frecvența cardiacă cresc reflex (reflexul ortostatic). Retenția sângelui în gambe este mai importantă în timpul stațiunii verticale față de mers, invers, în ortostatism se produce o scădere a presiunii în venele cefalice timp în care punctul indiferent al presiunii venoase nu se modifică subdiafragmatic la schimbarea poziției.

Presiunea venoasă centrală (în atriul drept=0-9mmHg) depinde de volumul sanguin. Măsurarea sa este utilă în clinică pentru monitorizarea variațiilor volemiei (de exemplu în timpul perfuziilor unor soluții). O creştere a presiunii venoase centrale peste 15 mmHG se produce în insuficiența cardiacă când contractilitatea scade.

3.2.FIZIOLOGIA CIRCULAȚIEI ÎN VASELE SANGUINE

3.2.1. Vasele sanguine

Rolul circulației constă în asigurarea nevoilor tisulare privind: substanțele nutritive, cataboliții, transportul hormonilor şi altor substanțe biologic active, gazelor sanguine, în general de a menține homeostazia mediului intern la nivelul tuturor lichidelor tisulare pentru funcționarea optimală a celulelor.

Morfofuncțional circulația poate fi împărțită în *circulație sistemică*, prin care se irigă toate țesuturile organismului exceptând plămânii și *circulația pulmonară*.

Arterele asigură transportul sângelui la țesuturi, fiind adaptate morfologic la un regim presional și de viteză crescute.

Arteriolele, ca ultime ramificații ale sistemului arterial, controlează prin mecanismul vasomotricității deplasarea sângelui spre capilare. Au pereți cu o puternică componentă musculară, capabili să închidă complet sau să se destindă de câteva ori modificând fluxul sanguin spre capilare în funcție de necesitățile tisulare.

Capilarele asigură schimburile lichidiene, nutritive, electrolitice, hormonale şi a altor substanțe între sânge şi lichidele interstițiale. Pereții lor sunt adaptați la permebilitatea substanțelor cu molecule mici.

Venulele colectează sângele din capilare şi confluează gradat în vene.

Venele asigură fenomenul reîntoarcerii sângelui la inimă, constituind rezervorul major de sânge. Pereții lor subțiri sunt adaptați unui regim presional scăzut.

Cât priveşte repartiția volumului de sânge în diversele teritorii hemodinamice, aproximativ 84% din volumul total de sânge se află în circulația sistemică (64% în vene, 13% în artere, 7% în arteriole şi capilare); inima conține 7%, iar vasele pulmonare 9%.

Și presiunea variază în diferite sectoare ale circulației: presiunea în aortă are o valoare medie 100 mmHG, cu un nivel sistolic de 120 mmHG şi unul diastolic de 80 mmHg, care se mențin în aortă, artere mari, scăzând apoi progresiv începând cu arterele mici, ajungând aproape de 0 mmHg la vărsarea venelor cave în atriul drept (vezi fig.). În capilarele sistemice , preiunea variază între 35 mmHG în apropierea capetelor arteriolare şi 10 mmHg la capetele venoase ale acestora.

În majoritatea paturilor vasculare, presiunea medie funcțională este de aproximativ de 17 mmHg.

În arterele pulmonare presiunea este pulsatilă, ca şi în aortă dar într-un regim pulsional mult mai scăzut (presiunea sistolică aprox. 25 mm Hg, diastolica 8 mmHg, presiunea medie în artera pulmonară doar 16 mmHg.). În capilarele pulmonare presiunea medie este de aprox. 7 mmHg. Cu toate acestea debitul sanguin pulmonar total, în fiecare moment, este egal cu cel din circulația sistemică.

Regimul presional scăzut al circulației pulmonare este suficient pentru a asigura principalul scop al acesteia, de a expune sângele schimbului de gaze la nivelul alveolelor pulmonare.

Trei principii de bază caracterizează hemodinamica sistemului circulator:

1. Debitul sanguin la nivelul fiecărui țesut se află în concordanță cu nevoile tisulare. Fluxul sanguin local controlat nervos şi umoral aigură continuitatea nevoilor tisulare, disponibilitatea în substanțe nutritive şi acumularea prodşilor de cataboliți.
2. Debitul cardiac este controlat, în special, de fluxul tisular local.
3. Presiunea arterială este controlată în general independent, fie de mecanismul de reglare a microcirculației, fie de mecanismul de reglare a debitului cardiac, sistemul circulator dispunând de un mecanism extensiv de control a presiunii arteriale. Menținerea stabilă a nivelului presional prin reglare previne scăderea semnificativă a irigației țesuturilor deoarece perfuzia tuturor țesuturilor corpului beneficiază de un fond presional comun.

3.2.2. DEBITUL SANGUIN ŞI REZISTENȚA VASCULARĂ

Debitul sanguin reprezintă cantitatea de sânge care trece printr-un anumit punct al sistemului circulator într-o perioadă dată de timp. Obişnuit, se exprimă în ml sau l/min. La un adult în repaus debitul circulator global este de aprox. 5000 ml/min. echivalent cu *debitul cardiac* care reprezintă cantitatea de sânge pompată de inimă într-un minut.

Într-un vas, debitul sanguin este determinat de doi factori:

1. Diferența presională dintre cele două capete ale vasului reprezentând forța motrice a circulației sângelui prin vas.
2. Impedanța la fluxul sanguin prin vasul respectiv, numită *rezistență vasculară*.

Ambii factori se regăsesc într-o formulă a legii lui Ohm care măsoară fluxul lichidian într-un vas:

$Q=\Delta P/R$

în care, Q reprezintă fluxul sanguin, ΔP reprezintă diferența presională între cele două capete ale vasului şi R semnifică rezistența. De fapt formula stabileşte că fluxul sanguin este direct proporțional cu diferența presională şi invers proporțional cu rezistența vasculară.

Evident, această formulă de bază generează alte două forme algebrice ale acesteia, servind la calculul eventual al celor doi factori care determină debitul sanguin printr-un vas ($\Delta P= QxR$, $R=\Delta P/Q$).

Aplicând o altă formulă algebrică, din domeniul expresie a legii Hagen–Poiseuille:

$D=\Delta P \ x \ \pi \ x \ R^4 /8\eta \ x \ l$

în care D este debitul, ΔP este presiunea diferențială, R este raza vasului şi l-lungimea vasului, se poate demonstra influența razei unui vas, asupra fluxului lichidian la un moment dat.

Pornind de la observația lui Poiseuille, că o creştere a fluxului este proporțională cu raza vasului la puterea 4, se pot face următoarele calcule (vezi fig.): prin creşterea razei unui vas de sânge de la 1 la o rază de 4 ori mai mare fluxul de sânge de la 1 ml/min ajunge la 256 ml/min., adică 4x4x4x4=256. Se poate deduce astfel că vasele mari au o rezistență mică, în timp ce vasele mici au o rezistență de 256 de ori mai mare, fenomen motivat de faptul că sediul rezistenței celei mai mari se află în apropierea peretelui vascular, unde sângele se freacă de endoteliu. Pentru că în vasele mari cea mai mare cantitate de sânge se deplasează în axul lumenului, rezistența la mijlocul vasului este foarte mică. Variația rezistenței vasculare invers proporțional cu puterea a 4 a razei vasului arată că rezistența la nivelul arterelor mici este imensă, pe când în aortă şi în alte vase mari este aproape nulă, iar fluxul de sânge la nivelul fiecărui țesut este controlat aproape integral de modificările razei arteriolelor şi nu de modificările razei arterelor mari.

Un alt determinant important al rezistenței vasculare este şi *vâscozitatea sângelui***.** Dacă ceilalâi parametrii sunt constanți, cu cât vâscozitatea este mai mare cu atât fluxul sanguin într-un vas este mai mic, vâscozitatea normală a sânagelui fiind de aprox. 3 ori mai mare decât cea a apei. Numărul foarte mare de eritrocite suspendate în plasmă influențează vâscozitatea sângelui prin forțe de fricțiune între ele şi peretele vascular şi hematii. Raportul eritro-plasmatic se numeşte *hematocrit,*cu valori normale la bărbat de aprox. 42% şi la femei aprox. 38%, aceasta înseamnă că procentul respectiv din volumul de sânge este reprezentat de celule, restul fiind reprezentat de plasmă. S-a demonstrat că vâscozitatea sângelui creşte odată cu creşterea hematocritului (vezi fig.).

Rezistența vasculară a întregului sistem circulator este denumită *rezistență periferică totală* şi este de aprox. 1 unitate de rezistență periferică (URP). Când vasele sanguine sunt puternic contractate, rezistența periferică totală creşte până la 4 URP, iar când are loc o vasodilatațe puternică aceasta poate scădea la 0,2 URP. Comparativ, în sistemul pulmonar, rezistența pulmonară totală în repaus este de aprox. 0,14 URP.

3.2.3. COMPLIANȚA VASCULARĂ

În hemodinamică, deseori este mai important de ştiut care este cantitatea totală de sânge care ar putea exista într-o anumită parte a circulație pentru fiecare mmHG de creştere a presiunii, decât cunoaşterea distensibilității vasului.acest fenomen se numeşte *complianță sau capacitanța* patului vascular respectiv. De altfel, complianța şi distensibilitatea vasculară sunt fenomene total diferite. Deoarece complianța este egală cu distensibilitatea înmulțită cu volumul, un vas foarte distensibil cu un volum foarte mic poate avea o complianță mult mai mică, decât un vas mai puțin distensibil dar cu un volum mai mare. De exemplu, complianța unei vene este de 24 de ori mai mare decât a arterei corespunzătoare, deoarece vena este de aprox. 8 ori mai distensibilă şi are un volum de 3 ori mai mare. Complianța foarte mare a sistemului venos, permite stocarea în vene a unui surplus de sânge pe care, la nevoie, prin venoconstricție, cât de mică, îl poate trimite inimii determinând expulzarea de către acesta a unor cantități mai mari de sânge în circulație. O stimulare simpatică venoasă, poate disloca în câteva secunde mari cantități de sânge spre inimă, crescând rapid de câteva ori debitul cardiac. Efectul este deosebit de important în efortul fizic. Astfel, putem afirma că venele au un rol important atât în depozitarea surplusului de sânge cât şi în controlul rapid al debitului cardiac.

3.2.4. PRESIUNEA ARTERIALĂ

În timpul fazei de ejecție sistolică, în aortă presiunea arterială creşte până la o valoare maximală-*presiunea sistolică*, pentru ca în timpul diastolei şi fazei de punere în tensiune a miocardului (valva aortică închisă), să scadă până la o valoare minimală - *presiunea diastolică*. Diferența dintre presiunea sistolică şi presiunea diastolică realizează *presiunea diferențială* şi care se manifestă în funcție de volumul de ejecție sistolică şi de complianța arterelor ($\Delta V/\Delta P$). Pentru un volum de ejecție dat şi o complianță vasculară diminuată presiunea sistolică creşte mai mult decât cea diastolică, adică presiunea diferențială creşte (fenomen frecvent la vârstnici).

Presiunea arterială medie permite perfuzia tisulară. Poate fi estimată prin înregistrare grafică, direct, cu ajutorul unui ac plasat în fluxul sanguin.

3.3.STRUCTURA FUNCȚIONALĂ A ARTERELOR. ASPECTE DE HISTOFIZIOLOGIE ŞI BIOCHIMIE VASCULARĂ ARTERIALĂ

Înțelegerea participării funcției arterelor în determinismul presiunii sub care circulă sângele în artere, în condiții normale şi patologice, presupune cunoaşterea caracteristicilor structurale ale diferitelor tipuri de artere, aparținând sistemului aortic.

Peretele arterial este alcătuit din trei straturi sau tunici: internă, medie şi externă sau adventicea. Componetele structurale ale acestor trei straturi sunt variabile în raport de calibrul arterelor.

3.3.1 TUNICA INTERNĂ.

Este formată din două straturi: endotelial şi subendotelial.

a) *Stratul endotelial* este alcătuit din celule endoteliale pavimentoase separate de stratul subendotelial printr-o membrană bazală (lamina bazală), ce constituie o barieră selectivă față de lipidele şi lipoproteinele plasmatice. Contactul celulelor endoteliate se face prin intermediul unor formațiuni complexe joncționale, considerate ca având un rol esențial în transportul substanțelor din plasmă în peretele arterial.

Metabolismul celulei endoteliale şi al celei musculare netede, relevă, de altfel, rolul important pe care aceste celule îl au în menținerea homeostaziei peretelui arterial şi însumând biologia plăcuțelor în inițierea, progresia sau regresia leziunii aterosclerotice. Leziunea endotelială, cu diversele ei grade, de la lărgirea spațiilor intercelulare, cu alterarea permeabilității, la descuamarea propriu-zisă, poate fi produsă de diferiți factori: mecanici (hipertensiunea arterială), chimici (hipercolesterolemia, hiperlipoproteinemia), toxici (homocistinemia), imunologici (complexe imune circulante), virali (herpes simplex, etc.). Repetarea leziunii, ca şi menținerea ei timp ândelungat prin persistența acțiunii factorilor lezionali, permit extinderea acesteia, ca şi accesul celulelor circulante şi al proteinelor plasmatice la zona subendotelială, cu transformarea ireversibilă a structurii normale a peretului arterial.

b) *Stratul subendotelial* are o structură variabilă în funcție de calibrul arterelor şi de vârstă. La copil este format din fibre conjuctive tinere, care la adultul tânăr se îngroaşă devenind mai dens şi conținând elemente celulare. La adultul de vârstă medie, stratul devine fibros, gros şi

hialinizat. Studiile electronomicroscopice au arătat că în structura stratului subendotelial al arterelor elastice mari şi ândeosebi al aortei intră fibre de colagen, fibre elastice şi celule musculare netede cu dispoziție variabilă şi cu diferite grade de diferențiere. S-a demonstrat că celulele musculare netede din stratul subendotelial al arterelor elastice mari sunt implicate în procesul de aterogeneză nu numai la hipertensivi ci şi la nehipertensivi.

3.3.2 TUNICA MEDIE

Reprezintă stratul mijlociu al pereților arteriali, alcătuită din țesut conjuctiv, în care predomină fibrele elastice şi musculare netede. Structura ei este variabilă în raport cu calibrul şi funcția arterelor sistemului aortic. După predominanța țesutului elastic sau a celui muscular în structura mediei, se deosebesc artere elastice şi musculare.

a) *Artere elastice*. Din grupul arterelor elastice fac parte aorta, trunchiul brahiocefalic, carotida, subclavia, iliaca internă şi externă, etc. şi nu au un control de reglare nervoasă importantă.

Tunica medie a arterelor este alcătuită dintr-un număr variabil de lame elastice fenestrate, având o grosime de aproximativ 3 milimicroni, sunt dispuse concentric şi echidistant şi interconectate printr-o rețea fină de fibre elastice. În această rețea se găsesc şi celule musculare netede cu multiple prelungiri. În partea internă sunt dispuse atât longitudinal, cât şi circular, iar în partea externă, ele sunt dispuse oblic şi situate între straturile concentrice de lamele elastice. Alternanța de lame elastice şi de fibre musculare netede, conferă stratului mijlociu al arterelor o rezistență mecanică deosbită la creşterile presiunii sanguine din artere şi în acelaşi timp, dă posibilitatea arterelor să se adapteze foarte rapid la modificările de presiune arterială şi flux de sânge. În esență, peretele arterelor elastice este astfel alcătuit încăt poate prelua şi distribui uniform forțele tensionale, la care el este supus în cursul variațiilor permanente ale presiunii arteriale prezente atât la normali, cât şi la hipertensivi.

b) *Arterele musculare*. Între acestea se numără artera brahială şi ramurile ei terminale, trunchiul celiac şi arterele care se despart din el, etc., în structura cărora intră o lamă elastică, care separă tunica medie de cea internă şi o lamă elastică prezentă la limita dintre tunica medie şi adventice. În arterele de calibru mare straturile sunt despărțite de lame elastice al căror număr scade treptat spre periferie, iar celulele musculare netede sunt dispuse în straturi concentrice, fiind prezente în număr variabil, de aproximativ 25-35 straturi.

În vecinătatea tunicilor elastice internă şi externă, celulele musculare netede sunt conectate cu structurile elastice, prin intermediul unei rețele foarte fine de fibre colagene. Studiile electronomicroscopice au arătat că în arterele mici care au 3-4 straturi de celule musculare, straturile interne sunt dispuse transversal față de axul longitudinal al vasului, iar straturile externe sunt dispuse spiralat. În porțiunea terminală a arteriolelor, mai ales acolo unde se desprind ramurile capilare, celulele musculare netede sunt dispuse circular, formând inele perimusculare cu morfologie mai puțin variabilă şi cu o funcție predominantă de sfincter precapilar.

Particularitățile morfofuncționale ale fibrelor musculare netede din pereții acestor artere asigură suportul mecanismelor intrinseci ce acționează asupra tonusului vascular şi contribuie la reglarea acestuia, menținând, fără modificări semnificative, fluxul sanguin al organelor în condițiile unor largi variații ale presiunii arteriale sistemice.

Adaptarea intrinsecă a vaselor sanguine este rezultatul activității miogene caracterizată prin modificări ale rezistenței vasculare precapilare care nu sunt determinate de influențe vegetative sau de substanțe umorale circulante, dar pot fi influențate de acestea.

Studiile histofiziologice au precizat că vasele mici, la nivelul cărora acționează mecanismele autoreglării (arteriole mici, metaarteriole şi sfinctere precapilare), posedă în porțiunea internă a tunicii medii, celule de tip monounitar, lipsite de inervație, care răspund activ la distensia mecanică şi generează spontan potențiale de acțiune ce difuzează la celulele vecine (celule pacemaker). În porțiunea externă a tunicii medii se află celule musculare netede de tip multiunitar, inervate şi stimulate de fibre vegetative, relativ insensibile la distensie şi difuzând slab excitația la celulele învecinate. Automatismul vascular este generat de instabilitatea membranelor celulelor pacemaker, al căror mecanism nu este încă bine cunoscut. Pe baza anumitor proprietăți ale celulelor pacemaker s-au emis mai multe ipoteze, care nu se exclud reciproc ci, probabil, se completează (ipotezele: miogenă, metabolică a hipoxiei relative, a presiunii tisulare).

3.3.3. TUNICA EXTERNĂ

Denumită şi adventice, este alcătuită din țesut fibroelastic dens, în care se găseşte un număr redus de celule musculare netede, arteriole de calibru foarte mic, vasele capilare vase limfatice, precum şi filete nervoase senzitive şi motorii. Este de reținut că arteriolele, vasele şi capilarele din adventice sunt cunoscute sub numele colectiv de *vasa vasarum*, adică vase ale vaselor. Sub raportul funcțional, tunica externă asigură stabilitatea structurală a peretelui vascular, nutriția musculaturii netede vasculare, precum şi conexiunea morfologică şi funcțională vasculotisulară.

În structura adventicei se găsesc mai ales benzi groase de fibre colagene, care asigură în acelaşi timp mobilitatea şi rezistența peretelui vascular, limitând gradul de distensie vasculară. Grosimea tunicii externe variază în funcție de tipul şi de localizarea vasului. Arterele elastice au adventicea relativ subțire constituind numai 10% din grosimea peretelui vascular, dar cu variații considerabile în funcție de tipul arterei. Arterele musculare au o tunică externă care ocupă aproximativ jumătate din grosimea peretelui vascular. În structura adventicei arterelor musculare se găsesc benzi longitudinale de fibre de colagen dispuse circumferențial. La nivelul arteriolelor, tunica externă nu are o structură bine individualizată, ea fiind formată de benzi de fibre colagene dispuse longitudinal şi care se pierd imperceptibil în țesutul conjunctiv al organelor în care se găsesc arteriolele.

3.3.4. INERVAȚIA.

Peretele arterial este supus controlului reglator al sistemului nervos prin fibrele nervoase mielinice şi amielinice. Fibrele simpatice formează în adventice un plex, din care pleacă fibre efectoare către celulele musculare netede din tunica medie unde se termină sub formă de butoni, de inele sau buchete ramificate. Ele au un rol deosbit în reglarea debitului şi a presiunii sângelui în teritoriile irigate: influxul nervos simpatic modifică diametrul arterelor musculare şi o dată cu aceasta presiunea sub care circulă sângele în sistemul aortic. Fibrele nervoase cerebrospinale însoțesc vasa vasarum din tunica externă a vaselor, formând plexuri întinse care pleacă spre tunica medie, fibre care se ramifică în formă de buchet. Terminațiile nervoase senzitive ajung şi în inimă, la nivelul celulelor endoteliale. Reticulul nervos endotelial este alcătuit din fibre nervoase bogate în protoplasmă, care merg pînă la membrana bazală, iar la

arteriole, pînă la celulele musculare. Prin reticulul nervos terminal se efectuează dirijarea locală directă a sângelui, fapt care-i conferă acestuia o autonomie funcțională.

3.3.5 O SISTEMATIZARE STRUCTURAL-FUNCȚIONALĂ A PERETELUI ARTERIAL...

...este utilă înțelegerii mecanismelor ce intervin în patologia acestor vase. N. HÂNCU optează pentru sistematizarea peretelui arterial în patru sectoare: endotelial, conjunctival, lipidic-lipoproteinic și "coagulare-fibrinoliză-trombociți-prostaglandine" (CFTP), bazată fiind pe funcțiile distincte ale acestor sectoare:

I. SECTORUL ENDOTELIAL

- permeabilitatea selectivă
- activitatea antitrombotică
- activitatea fibrinolitică
- metabolismul lipidic şi lipoproteinic
- conversia angiotensinei I în angiotensină II, inactivarea serotoninei, bradikininei, norepinefinei
- sinteza de glicozaminoglicani (GAG), colagenului (tip IV şi V) şi glicoproteinelor
- sinteza EDGF şi a fibronectinei
- endoteliocontracție şi controlul relaxării
- capacitatea de regenerare şi replicare atât "in vitro" cât şi în culturi şi țesuturi
- rezistența opusă stresului hemodinamic

II SECTORUL CONJUNCTIVAL

1. Celulele musculare netede:
- funcții metabolice complexe datorită dotării cu un aparat enzimatic complet
- sinteza de GAG, elastină, colagen, glicoproteine
- sinteza de glicogen, fosfolipide, trigliceride,acizi grași, colesterol, esteri de colesterol, enzime şi coenzime
- metabolizarea lipidelor şi lipoproteinelor
- existența stării "contractile" şi "sintetice", precum şi a procesului de "modulare"

2. Macrofagele

3. Colagenul:
- distribuție: 25-35% din greutatea țesutului arterial uscat, predomină tipul III şi I (4/1)
- rol: element strucutural de bază, localizat în cele trei tunici, prin dispunerea sub formă de fibre "înşurubate" în jurul fibrelor elastice, acestea sunt protejate de distensiile bruște ce ar provoca ruperea lor.

4. Elastină:
- distribuție: 30-40% din greutatea țesutului arterial predomină în media arterelor de tip elastic
- rol: extensibilitatea şi elasticitatea fibrelor elastice, conferă arterei proprietatea de a menține presiunea diastolică, distensia exagerată este limitată de fibrele de colagen

5. Glicozaminoglicanii-proteoglicanii (PG):

- distribuție: 1% din țesutul uscat fiind formați din condroitin sulfat (41%), acid hialuronic (39%), dermaton sulfat (11%) şi heparon sulfat (9%)
- rol: a) permeabilitatea selectivă (efectul de "sită"), împreună cu fibrele de colagen şi elastină (acidul hialuronic) b) anticoagulante (condroitin-4-S şi 6-S, heparon sulfatul, heparina care se evidențiază greu la suprafața endoteliului) deci antiaterogen c) dermaton-S are efect aterogen

Toți GAG se găsesc sub formă de PG. Prin depolimerizarea GAG se pierde activitatea anti ATG.

6. Glicoproteinele ("de structură")

- distribuție: 0.7% din țesutul uscat (hexozamină, hexoză, fucoză, acid sialic, peptide)
- rol: a) datorită interconectării cu colagenul, participă la stabilitatea structurală a arterei, la remodelări, la adaptarea la stresul hemodinamic; b) capacitate antigenică foarte crescută

III SECTORUL LIPIDIC-LIPOPROTEINIC

1. Sistematizare: cuprinde aspectele funcționale şi metabolice ale lipidelor şi lipoproteinelor parietale, distribuite în mai multe structuri.

2. Penetrația lipidelor şi lipoproteinelor în perete. Prin endoteliul normal pătrund LDL, IDL, VLDL, HDL. *Mecanismul:* a) endocitoză mediată de receptori specifici pentru LDL (prezenți la suprafața celulelor endoteliale); b) endocitoză nespecifică (fogacitoză şi pinocitoză); c) complexele joncționale, d) endoteliocontracție. Particularități: a) în timpul transportului transendotelial LP îşi modifică proprietățile fizico-chimice; b) în spațiul subendotelial LP sunt "reținute" de "sita" formată de fibrele colagene, de bariera reprezentată de lamina elastică internă şi de interacțiunea lor cu matricea conjuncțională.

3. Căile metabolice: a) Sintezele lipidice au fost demonstrate pentru acizi graşi, colesterol, esteri de colesterol, fosfolipide, trigliceride. Cea mai mare importnață o are sinteza esterilor de colesterol care se realizează prin: acil CoA: colesterol aciltransferază (ACAT), lizolecitin colesterol aciltransferază (LCAT), colesterol-esterază lizozomală, ierarihizarea fiind: aleat > palmitat > stearat > linoleat. Predomină esterificarea prin ACAT ceea ce explică acumularea oleatului de colesterol; b) Catabolismul a fost demonstrat pentru lipide. Hidroliza esterilor de colesterol se realizează prin colesteril ester hidrolaza lisosomală, avândo rată ierarhizată astfel: linoleat > stearat > palmitat > oleat. Hidorliza sfingomielinei are de asemnea o rată scăzută, motiv pentru care concentrația ei este crescută c) metabolismul LDL care sunt principalul donator de esteri de colesterol.

4. Distribuția lipidelor.

5. Compartimentarea căilor metabolice:

a) Celulele endoteliale: transportul lipoproteinelor, lipidelor, catabolismul LDL, receptor LDL, hidroliza trigliceridelor-lipoproteinelor prin LPL, schimbul de EC

Deşi endoteliul este o parte a intimei, a fost considerat ca un sector aparte deoarece are funcții distincte de spațiul subendotelial. Sectorul conjunctival sau mezenchimal este format din elemente celualre (celule musculare netede, macrofage) şi materiale extracelulare (colagen, GAG, PG, elastină, glicoproteine). Acestea sunt distribuite în spațiul subendotelial, medie şi

adventice. Tot din motive raportate la mecanisme patogene (inclusiv aterogene), s-au considerat lipidele/lipoproteinele parietoarteriale ca un sector separat, la care participă endoteliul şi sectorul conjunctival. Afirmația este valabilă şi în cazul sistemului CFTP, unde au fost incluşi chiar şi factorii plasmatici care, în cazul trombogenezei, acționează tot la nivelul peretelui.

Un interes aparte prezintă: nutriția arterelor, permeabilitatea selectivă şi trasnportul transendotelial, modificările arterei în funcție de stresul hemodinamic.

3.3.6 NUTRIȚIA ARTERELOR.

Este asigurată pe două căi: **a)** traversarea barierei endoteliale de către substanțele nutritive din sânge care ajung în spațiul subendotelial şi apoi, mai departe, prin "ferestrele" laminei elastice, în medie **b)** rețeaua vasa-vasarum care este formată din arteriole, capilare, limfatice, dispuse în adventice, pătrunzând pînă la aproximativ jumătate din medie. Remarcăm faptul că, jumătatea internă a tunicii medii este dependentă de prima cale nutritivă care, în eventualitatea îngroşării intimei, proporțional cu vârsta nu mai funcționează corespunzător. Aceasta este "zona critică" a peretelui, supusă unei hipoxii relative (Fig.1).

Una din consecințele acestor particularități nutriționale este modificarea metabolismului energetic: prin utilizarea deficitară a oxigenului (lipsa efectului Pasteur); prin energogeneza, care se produce preferențial pe calea glicolizei, ceea ce duce la acumularea de acid lactic, ce scade pH-ul local, influențând metabolismul celulelor musculare netede. Peretele arterial utilizează energia pentru contracția celulelor musculare netede şi menținerea tonusului vascular, reglarea debitului sanguin local, reparările endoteliului lezat, endoteliocontracție, înmulțirea celulelor musculare netede.

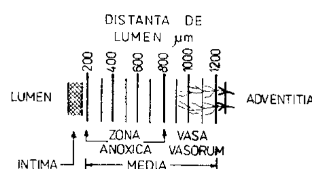


Fig. 5 - Zona anoxică (critică) a peretelui arterial

3.3.7. PERMEABILITATEA SELECTIVĂ ŞI TRANSPORTUL TRANSENDOTELIAL...

...este un subiect controversat încă, în special cu referire la macromoleculele plasmatice, care de fapt, sunt implicate în aterogeneză. O sistematizare mai recentă consideră funcționale următoarele căi:

- difuziunea simplă sau pasivă
- transcitoza, care reprezintă mecanismul principal în condiții fiziologice. Se bazează pe transport vezicular activ bidirecțional "de la" şi "spre" suprafața luminală
- endocitoza, realizată prin: fagocitoză, pinocitoză şi endocitoză adsorbtivă, mediată de receptori specifici (exemplu LDL)
- complexele joncționale

S-a emis posibilitatea transportului prin spațiile intercelulare care se lărgesc în timpul endoteliocontracției. Fenomenul este acum negat. În condiții normale, ca rezultat al transportului transendotelial, în spațiul subendotelial se găsesc macromoleculele plasmatice: LDL, VLDL, IDL fibrinogen, α_2 macroglobulina.

3.3.8. STRESUL HEMODINAMIC,

care acționează permanent asupra arterelor, cuprinde:

Stresul de presiune (hidrostatic), ce exercită o presiune perpendiculară pe endoteliu, destinde vasul radial şi circumferențial, fiind relativ constant în timpul ciclului cardiac.

Stresul de dragare, care acționează paralel cu endoteliul, întinzând vasul în direcție longitudinală. Intensitatea lui creşte proproțional cu viteza de scurgere şi cu vâscozitatea sângelui. Ca atare, variază cu fazele ciclului cardiac, calibrul şi arhitectura peretelui. În determinismul său, un rol deosebit revine caracterului laminar şi turbulent al fluxului sanguin. Laminaritatea presupune existența mai multor lame concentrice care alcătuiesc coloana de sânge în mişcare. Viteza lor este diferită: cea mai mare o are lama din centrul coloanei şi cea mai mică aparţine lamelor din apropierea endoteliului, care, de fapt, produc stresul de dragare. Aceasta este valabil în cazul arterelor drepte. La locul bifurcațiilor, stresul de dragare se intensifică datorită faptului că lama centrală devine periferică iar fluxul laminar devine turbulent. Dacă viteza sângelui creşte, se intensifică stresul de dragare şi în mod adaptativ, prin scăderea tonusului celulelor musculare netede, apare vasodilatația. Se reduce astfel viteza, deci şi stresul de dragare. Pertubările de scurtă durată a stresului de dragare sau cel de presiune este amplificat cronic, peretele arterial acționează prin dilatări anatomice sau prin îngroşarea difuză a întimei.

3.4. ELEMENTE DE HEMODINAMICĂ: MĂRIMI FIZICE. UNITĂȚI DE MĂSURĂ. LEGEA LUI POISEUILLE. DEFINIREA PRESIUNII ARTERIALE. TENSIUNE SAU PRESIUNE ARTERIALĂ ?

Aparatul cardio-vascular formează o unitate funcțională, un complex cardiovasculohemic, care ocupă un loc central în economia organismului pentru că realizează, pe de o parte, perfuzia şi nutriția țesuturilor şi organelor, iar pe de altă parte, asigură transportul spre şi de la țesuturi al unor substanțe biologic active. Astfel, circulația asigură nu numai funcționarea diverselor structuri ale orgranismului, ci şi integrarea lor armonioasă.

Din punct de vedere fizic, aparatul circulator poate fi asemănat cu un sistem dinamic închis, compus dintr-o pompă (cordul), un rezervor (vasele de capacitanță) şi un sistem de distribuție (arterele) prevăzut cu robinete (sfincterele arterialocapilare), prin care circulă un lichid nonnewtonian - sângele. Curgerea sângelui prin oricare parte a sistemului pune în joc patru categorii de MĂRIMI FIZICE - **presiune**, **tensiune**, **volum** şi **debit** - toate unite între ele prin relații fundamentale. De aici necesitatea, pentru menținerea unității ansamblului, de a trece succint în revistă câteva date fundamentale de hemodinamică.

Studiul hemodinamicii curgerii sângelui necesită folosirea unei terminologii proprii, stabilirea unor unități de măsură pentru mărimile cu care se operează în toată fiziologia şi fiziopatologia cardiovasculară.

3.4.1. MĂRIMI FIZICE, UNITĂȚI DE MĂSURĂ.

Corpurile biologice sunt carcaterizate prin mărimi statice, independente de timp (lungime, suprafață, volum, masă) şi mărimi dinamice dependente de timp (viteză, accelerație, debit).

a) **Viteza** (v) - variația de lungime în unitatea de timp: dL/dt;

b) **Accelerația** (a) - variația de viteză în unitatea de timp: dL/dt^2

c) **Debitul** (Q) - variația de volum în unitatea de timp: dv/dt

d) **Forța** (F) - produsul dintre masă şi acceleratție: F=m x a

Deoarece accelerația se exprimă în unități de lungime/S^2, forța care accelerează o masă de un gram/cm/S^2 se numeşte dynă.

e) **Presiunea** (P) - forța exercitată pe unitatea de suprafță; sensul de aplicare al forței este perpendicular. Unitatea de măsură pentru presiune în sistemul internațional este pascalul sau newtonul/m^2. Este obişnuită şi exprimarea în cm H_2O, în mmHg sau Torr. Când presiunea este aplicată sau suportată de un material (în cazul nostru lichid sau țesut biologic) se vorbeşte de tensiune, stress şi strain:

- tensiunea (T) - forța care aplicată de-a lungul unei linii sau forța exercitată pe unitatea de lungime (dyne/cm).
- stress (σ) - forța aplicată pe unitatea de suprafață (dyne/cm2)

- strain (ε) - sau deformarea relativă - raportul dintre lungimea actuală (după deformarea impusă de stress) şi cea inițială (ΔL/L).

Aşadar strain exprimă deformarea suferită de un corp sub aplicarea unei forțe. Atât vasele cât şi cavitatea ventriculară sunt supuse deformărilor, ca o consecință a jocului diverselor presiuni care se exercită la nivelul lor.

Funcționarea sistemului circulator este guvernată de legi fizice, cu aplicabilitate universală, deci şi în biologie, deşi aici datorită particularităților biologice ale cordului şi vaselor, aplicarea acestor legi se face în spiritul şi nu întotdeauna în litera lor.

3.4.2 LEGEA LUI POISEUILLE.

Legea lui Poiseuille stabileşte relația dintre presiune şi debit.

Curgerea unui lichid printr-un sistem de tuburi întâmpină o rezistență hidraulică R care este raportul dintre diferența de presiune şi debit:

$R = \frac{\Delta P}{Q}$, unde ΔP reprezintă diferența între presiunea la intrare şi cea de la ieşirea din sistemul de tuburi. Aplicarea legii lui Poiseuille la un lichid newtonian, care curge laminar, într-un sistem staționar permite a se scrie: $R = \frac{\Delta P}{Q} = 8\mu x L / \pi r 4$, ceea ce înseamnă că rezistența la curgere depinde de doi factori: dimensiunile tubului (L) şi de vâscozitatea fluidului (μ). Judecând în spiritul legii lui Poiseuille, curgerea sângelui în sistemul cardio-vascular întîmpină o rezistență hidraulică dată în principal de variațiile razei (r), deoarece lungimea şi vâscozitatea rămân oarecum constante în condiții fiziologice. Dependența de rază are mare importanță atât în condiții fiziologice, cât şi patologice, întrucât o variație mică a sa (jocul vasomotor, vasoconstricția generalizată,etc) face ca rezistența hidraulică la curgere să crească foarte mult, pînă la o valoare egală cu puterea a 4 a, a razei.

În condiții fiziologice lungimea vasului rămâne neschimbată, dar uneori în condiții patologice, lungimea rețelei vasculare a unui organ poate suferi modificări importante în sensul scurtării sale. Raza vaselor, a celor de rezistență (arteriolele) în special, sub influența sistemului neurovegetativ, a acțiunii hormonilor vasoconstrictori etc.

3.4.3. DEFINIREA PRESIUNII ARTERIALE: PRESIUNEA SAU TENSIUNEA ARTERIALĂ?

Forța exercitată de masa sanguină asupra pereților sub influența activittății contractile a inimii, în vederea deplasării sângelui în arborele vascular închis, se numeşte PRESIUNE ARTERIALĂ. Relația directă proporțională între fenomenul presional lichidian şi gradul de tensionare al peretelui vascular arterial, permite exprimarea celor două fenomene fie sub formă de presiune sanguină, fie de tensiune arterială. Urmare a acestui fapt, valoarea fenomenului parietal este sensibil egală cu a celui lichidian și invers, iar determinarea presiunii cu care sângele circulă prin artere poate fi realizată la nivel parietal sub forma tensiunii arteriale, sau la nivelul coloanei lichidiene propriu zise, în cazul presiunii sanguine.

Cu toate considerațiile teoretice şi cu toate că mijlocul cel mai comod de apreciere a presiunii sanguine din artere îl constituie măsurarea tensiunii arteriale, practica medicală a

consacrat termenul de PRESIUNE ARTERIALĂ (blood pressure, pression arterielle) iar unitățile de măsură adoptate sunt cele specifice presiunii. Termenii sunt de fapt, interschimbabili.

Presiunea arterială admite două componente esențiale: presiunea medie şi presiunea pulsată. În plan hemodinamic, ea este definită printr-o fluctuație oscilantă în jurul unei presiuni medii. Această presiune medie, determinată, după legea lui Poiseuille, ca produsul debitului cardiac şi al rezistențelor periferice, reprezintă în fapt, presiunea de perfuzie a organelor şi țesuturilor. Dar, atunci când se măsoară presiunea arterială în practica clinică, nu se evaluează decât valorile extreme, sistolica şi diastolica şi diferența lor, presiunea pulsată.

Arterele fiind distensibile, pomparea ritmică a sângelui este pulsatilă şi fluctuantă cu presiunea mai mare în timpul sistolei decât al diastolei. La nivelul arterelor mari şi mijlocii de exemplu, presiunea arterială atinge valori de 120-140 mmHg în timpul sistolei şi de 70-90 mmHg în diastolă cu o medie de aproximativ 100 mmHg. Regimul de presiune înaltă din sistemul arterial reprezintă astfel rezervorul permanent de presiune hidrostatică ce asigură forța necesară pentru propulsia şi deplasarea continuă a masei sanguine spre teritoriul de schimb arteriolo-capilar al microcirculației.

Atât presiunea sistolo-diastolică cât şi cea medie scad progresiv pe măsură ce sângele ajunge la nivelul vaselor cu diametru, din ce în ce mai mic datorită rezistenței periferice crescânde. Scăderea presiunii în fiecare segment al arborelui vascular este proporțională cu rezistența periferică a segmentului respectiv.

Arteriolele prezentând rezistența vasculară cea mai mare, produce scăderea cu aproximativ 50 % a presiunii sanguine. La nivelul acestora, ca în sectorul proximal (arteriolar) al capilarelor să ajungă la 30-35 mmHg, iar în cel distal (capilarul venos) să atingă doar 10-12mmHg. Scăderea presiunii continuă în teritoriul venos al circulației de întoarcere, prezentând valori minime de pînă la 0 sau chiar -2 mmHg în atriul drept. Aceste mari diferențe de presiune permit deplasarea sângelui cu viteze şi debite variabile din teritoriile vasculare cu presiuni ridicate spre cele cu presiuni joase, respectiv de la ventriculul stâng la atriul drept, în cazul circulației sistemice, şi de la ventriculul stâng la atriul stâng în cazul circulației pulmonare.

3.5 FACTORII CARE DETERMINĂ ŞI ÎNTREȚIN PRESIUNEA ARTERIALĂ NORMALĂ

Presiunea cu care sângele circulă în segmentul arterial al arborelui vascular depinde de forța de propulsie a cordului, de masa sanguină circulantă şi de rezistența vasculară periferică. Schematic, factorii determinanți ai presiunii arteriale pot fi împărțiți în factori fizici şi factori fiziologici. Din prima categorie fac parte: volumul sanguin şi structurile elastice ale sistemului arterial, iar din rândul factorilor fiziologici fac parte: volumul bătaie, frecvența cardiacă, debitul cardiac şi rezistența periferică vasculară. De menționat că factorii fiziologici acționează prin intermediul unuia sau ambilor factori fizici, forța generată de cord în timpul contracției ventriculare, fiind întreținută de elasticitatea arterelor mari (complianța arterială) şi reglată de rezistența periferică a vaselor mici.

3.5.1. ACTIVITATEA DE POMPĂ A CORDULUI.

Ca organ propulsor, cordul intervine în determinismul și în întreținerea presiunii arteriale normale, prin debitul cardiac (5-6 litri) dependent la rândul său, de forța contractilă a miocardului , de frecvența cardiacă şi de întoarcerea venoasă. Modificarea unuia din aceşti trei termeni atrage după sine variații în plus sau în minus, ale debitului cardiac, cu răsunetul corespunzător asupra presiunii cu care sângele circulă prin artere.

Cu cât umplerea diastolică este mai bună cu atât forța de contracție va fi mai mare şi debitul sistolic (bătaie) mai crescut, cu răsunet corespunzător asupra debitului cardiac şi respectiv presiunii arteriale.

Scăderea forței de contracție a inimii în insuficiența cardiacă, reducând debitul bătaie, va predispune la hipotensiune, paralel cu tulburarea hemodinamicii circulatorii.

În efort sau în cazul unei tahicardii, apare creşterea debitului cardiac şi respectiv tendința de creştere a presiunii arteriale.

3.5.2 ELASTICITATE-DISTENSIBILITATE-COMPLIANȚĂ ARTERIALĂ.

În timpul contracției ventriculare cantitatea de sânge expulzată de ventriculul stâng pătrunde în aortă, întâlnind sânge sub o presiune diastolică determinată. Adăugându-se acestuia, sângele provenit din ventricul destinde pereții aortei, urmând ca aceştia să înmagazineze o parte din energia pe care o dezvoltă contracția ventriculară stângă. Această energie preluată de către fibrele elastice ale peretelui aortei în sistolă, prin distensia vasului este actualizată în timpul diastolei ventriculare prin revenirea diametrului aortei la valorile dinaintea ejecției ventriculare. În esență, în diastolă, se produce un recul elastic al aortei, ce acționează ca o pompă accesorie ce împinge în mod continuu sângele în intervalele dintre sistole, asigurând un flux sanguin aproape uniform la nivelul capilarelor, adică transformând curgerea ritmică într-o curgere aproape continuă.

Datorită elasticității pereților ei, aorta înmagazinează aproape o jumătate din cantitatea de sânge primită la fiecare sistolă ventriculară, înainte de a o deplasa mai departe, în timpul diastolei. O elasticitate aortică normală asigură o distensibilitate aortică bună, care poate face față unei creşteri a debitului sistolic, pînă la o presiune limită, când creşterea debitului produce o accelerare a vitezei de circulație în sistemul aortic.

Definită prin relația care există între o schimbare de presiune şi o variație de volum, **DISTENSIBILITATEA** este funcție de calitatea peretelui arterial. Ea joacă un rol dublu în amplificarea pulsatilității: determină, în primul rând, importanța undei incidente, apoi influențează unda de reflexie şi cuplarea acestei unde cu unda incidentă.

Într-o arteră rigidă, într-adevăr, ejecția ventriculară induce, în prima parte, o mare creştere a presiunii, declanşând o undă incidentă foarte puternică, deci o hiperpulsatilitate. Secundar, această undă de şoc se va propaga în peretele arterial şi se va împiedica, în timpul progresiei sale de obstacole naturale; ea generează atunci, un ecou, o undă reflectată, care revine spre sursa undei primitive. În cazul unui perete arterial alterat, unda de şoc primară, deja crescută, se propagă cu o extremă viteză spre locurile de reflexie. Returul acestui ecou spre cord intervine la fel de rapid şi induce, la nivelul ventriculului stâng şi a aortei, o sumație reală a undei reflectate şi a undei incidente. Acest du-te-vino accelerează undele şi proasta lor cuplare vin să amplifice încă, hipertensiunea sistolică şi hiperpulsatilitatea.

În hipertensiunea arterială se constată o diminuare a distensibilității arterelor mari. De altfel, conform unor date fiziopatologice şi hemodinamice recente, hipertensiunea arterială este definită ca o reflectare a unei creşteri a rezisntenței periferice a micilor artere şi a unei diminuări a distensibilității arterelor mari. Se adevreşte astfel, că o arteră mare nu este numai un tub de conducție care poate să se îngusteze sau să se obtureze. Peretele său are de asemenea o funcție de amortizare care are ca scop transformarea unui flux discontinuu într-unul continuu. De unde şi interesul de a dispune de tratamente antihipertensoare care să influențeze asupra proprietăților fizice ale pereților arteriali (Gerard London).

Ca urmare a procesului de senescență, elasticitatea aortei şi a celorlalte artere mari care se desprind din ea scade şi o dată cu aceasta şi distensibilitatea pereților arteriali, prin înlocuirea treptată a țesutului elastic cu țesut fibros. Rezultă o incapacitate de adaptare a vaselor mari, la cantitatea de sânge expulzată în sistolă şi creşterea presiunii sistolice, mai ales la efort. Dar, în acelaşi timp, capacitatea rezervorului aortic tinde să crească prin dilatare sau alungire, compensând parțial scăderea elasticității.

Efectele presiunii asupra distensibilității vasculare definesc **COMPLIANȚA** sau **CAPACITANȚA**. Vasele sanguine fiind distensibile, vor suferi modificări semnificative nu numai ale diametrului ci şi ale volumului lor, ori de câte ori vor apărea variații într-un sens sau altul ale presiunii intravasculare. În funcție de gradul de distensibilitate şi volumul unui vas, se poate calcula complianța acestuia. Produsul dintre cele două variabile reprezintă **DISTENSIBILITATEA MAXIMĂ** sau **COMPLIANȚA VASCULARĂ**. Cum venele sunt de 6-8 ori mai distensibile decât arterele şi au un volum de 3 ori mai mare decât acestea, complianța venoasă este de aproximativ 24 de ori mai mare decât a arterelor. Datorită acestui fapt modificările de presiune vor influența într-o măsură mult mai mare complianța venoasă decât pe cea arterială, adică, creşterea presiunii dependentă de volum, va fi de 24 mmHg în artere pentru fiecare mmHg din teritoriul venos (se discută tot mai mult rolul sistemului venos în hemodinamica hipertensiunii).

COMPLIANȚA ÎNTÂRZIATĂ sau **RELAXAREA DE ÎNTINDERE** constă în pierederea unei părți din presiunea intravasculară după o perioadă de câteva minute de la întinderea progresivă a peretelui vascular. Fenomenul apare mai slab în artere şi mai evident în teritoriul venos în urma distensiei elastice a venelor ori de câte ori volumul sanguin creşte. La baza complianței întîrziate stau procese fizico-chimice de rearanjare a legăturilor existente între filamentele de actină şi micozină, care permit glisarea lentă a acestora, revenirea parțială la poziția inițială şi readucerea stării de tensiune parietală. În felul acesta, variațiile de complianță vasculară devin mijloace eficiente prin care vasele se adaptează la diversele condiții de suprasolicitare locală şi generală a funcției circulatorii, fără consecințe brutale asupra presiunii sanguine.

Studiul ecografic al variațiilor de diametru arterial, sistolic şi diastolic, la pacienți hipertensivi de vîrste diferite, a pus în evidență faptul că "îmbătrânirea arterială se traduce prin scăderea distensibilității şi a complianței arterelor elastice (se reduce capacitatea de stocaj), în timp ce arterele musculare au tendința de a-şi creşte complianța".

3.5.3. REZISTENȚA ARTERIALĂ PERIFERICĂ.

Diferența de presiune dintre cele două capete (extremități) ale vasului sanguin, ca forță de împingere şi deplasare a sângelui din teritoriul cu presiune înaltă spre cel cu presiune

joasă, se realizează în cazul circulației arteriale, cu participarea a 3 factori: cardiac (descris deja), vascular şi sanguin.

Factorul vascular, dependent de elasticitatea şi motricitatea vaselor, constituie ceea ce în termeni consacrați, se numeşte **REZISTENȚĂ PERIFERICĂ**, şi priveşte în mod predominant, arterele terminale şi arteriolele şi în mai mică măsură teritoriul capilar şi venele. Rezistența vasculară este în funcție de lungimea şi diametrul vasului, precum şi de vâscozitatea sângelui: cu cât un vas este mai lung, cu atât rezistența sa este mai mare şi debitul de scrugere devine mai mic şi invers. Cum lungimea vaselor rămâne aceeaşi, modificările de diametru reprezintă principalul factor de variație a rezistenței periferice: conform legii lui Poiseuille, debitul scade invers proproțional cu pătratul razei lumenului vascular, sau rezistența creşte direct proporțional cu pătratul razei lumenului vasului. De aceea, modificările minime ale calibrului vascular sunt urmate de modificări majore ale rezistenței vasculare şi ale fluxului sanguin. Astfel, dublarea razei lumenului unui vas poate determina creşterea fluxului sanguin de 16 ori, în timp ce reducerea razei cu 20% scade fluxul sanguin cu 60%.

Rezistența arterială a fost definită ca raportul dintre forța de împingere şi volumul de sânge transferat de la un punct la altul, în unitatea de timp şi poate fi calculată în funcție de debitul sanguin local şi diferența de presiune din vasul respectiv şi exprimată în unități de rezistență periferică (URP). Rezistența periferică totală are valoarea medie de 1URP, cu variații (în plus sau minus) între 0.2 şi 5URP.

Normal, vasele periferice se află în stare de constricție parțială şi permanentă, numită **tonus**, rezultat al influențelor vasoconstrictoare şi vasodilatatoare exercitate de factori nervoşi, endocrini şi umorali (metaboliți locali), asupra fibrelor musculare netede din tunica medie a arteriolelor. Tonusul arterialar controlează circulația locală şi ritmul de ieşire a sângelui din arterele mari.

Rezistența periferică este datorată în cea mai mare parte vaselor mici. Astfel, scăderea presiunii arteriale de-a lungul arterelor mari, de la originea lor şi pînă la arteriole, este treptată şi minimă şi devine bruscă şi mai mare la nivelul arteriolelor. De asemenea, se poate afirma că rezistența periferică arterială totală este suma rezistențelor arteriale din întreg organismul, iar rezistența periferică cea mai mare se află la nivelul arteriolelor, care irigă viscerele abdominale şi a celor care irigă muşchii scheletici (sectoare de mare rezistență). Deoarece rezistențele arteriale din diverse teritorii pot fi diferite, scăderea rezistenței periferice nu înseamnă o vasodilatație generalizată, ci o alternanță de teritorii cu vasodilatație care realizează în ansamblu scăderea rezistenței. Variațiile rezistenței arteriale periferice determină ca, în condiții fiziologice, presiunea sub care circulă sângele în sistemul arterial să se reducă treptat şi diferențiat de la centru spre periferie. Se asigură astfel un flux circulator continuu sub o presiune arterială relativ constantă, condiție esențială pentru a se asigura un regim circulator organelor şi țesuturilor în orice moment.

3.5.4 VOLUMUL SANGUIN CIRCULANT

Intervine cu rol determinant în asigurarea umplerii diastolice şi debitului sistolic, pe de o parte, şi menținerea presiunii sanguine statice la o valoare uşor pozitivă (6-10 mmHg) pe de altă parte. Corespunzând gradului de umplere a sistemului vascular, în absența activității contractile a inimii, presiunea sanguină statică denumită şi presiunea medie de umplere, contribuie la deplasarea sângelui din sistemul venos spre atriul drept, afectând indirect cantitatea de sânge propulsată de ventricolul stâng în marea circulație.

Ca vase de rezistență, arterele conțin doar 18% din volumul total sanguin (15% în artere, 3% în arteriole), sistemul venos fiind teritoriul de capacitanță, stochează pînă la 75% din volumul sagnuin, iar capilarele, deşi prezintă o suprafață de secțiune enormă, fiind scurte, conțin doar 7% din volumul sanguin total. În cursul fiecărei sistole, o parte din volumul sanguin este propulsat spre teritoriul capilar, după care revine pe cale venoasă în sectorul arterial al marii şi micii circulații în vederea reluării ciclului. Comparativ, față de volumul sanguin, reistența vasculară este dată în proporție de peste 65% de teritoriul arterial.

În situațiile în care volumul sanguin circulant scade (ex. hemoragii), presiunea arterială poate să scadă prin reducerea elementului de transmitere a energiei. Invers, creşterea volumului sanguin circulant (ex. în supraumplerea sistemului arterial) produce destinderea pereților arteriali şi creşterea presiunii arteriale sistolice şi diastolice.

3.5.5. VÂSCOZITATEA SÂNGELUI.

Acest factor poate interveni direct în geneza şi întreținerea presiunii arteriale influențând propulsarea sângelui în sistemul circulator (cu cât vâscozitatea sângelui este mai mare, cu atât forța necesară pentru propulsarea sângelui în sistemul circulator este mai mare şi cu atât unda sanguină pulsatilă care apasă asupra pereților rezervorului arterial elastic, este mai mare), dar şi indirect prin modificarea rezistenței vasculare.

Vâscozitatea, dependetă mai mult de prezența elementelor figurate suspendate în plasmă (eritrocite, leucocite, trombocite) şi mai puțin de conținutul în proteine a acesteia, constituie unul din principalii factori determinanți ai rezistenței periferice, alături de lungimea şi diametrul vaselor (legea lui Poiseuille). Din acest punct de vedere, ilustrativ este faptul că vâscozitatea plasmei apare doar de 1.2 - 1.3 ori mai mare decât a apei, iar aceea a sângelui este de 2.4 ori mai crescută decât cea a plasmei.

Raportul eritro-plasmatic constituie principalul factor de producere şi menținere a vîscozității. Acesta prezintă valori mai crescute în vasele mari decât în cele cu diametrul mic (arteriole, capilare, vene). La aceasta se adaugă tendința hematiilor de se acumula în zona axială a coloanei de sânge în condițiile normale ale curgerii laminare. Creşterea concentrației globulelor roşii din sânge, intensificând procesul de frecare dintre acestea şi pereții vasculari, se însoțeşte de creşterea rezistenței periferice, iar efortul cardiac trebuie suplimentat pentru a asigura un flux sanguin adecvat la periferie (ca de ex. la indivizii cu poliglobulie la altitudine). Însăşi capacitatea limitată de deformare a hematiilor la nivelul capilarelor poate interveni ca factor de creştere a rezistenței la flux şi de reducere a vitezei de circulație în teritoriul arterio-capilar.

Peste 70% din rezistența periferică totală se datoreşte,de altfel, rezistenței mari de la nivelul arterelor terminale, arteriolelor şi capilarelor. În anemii, numărul hematiilor scăzând, viteza de circulație a sângelui creşte, ca urmare a reducerii vîscozității, iar presiunea sanguină are tendință la scădere. De asemenea, un efort muscular susținut şi intens, crescând temperatura sângelui, scade vâscozitatea acestuia şi totodată micşorează presiunea arterială. Dar hemoconcentrația anihilează efectul temperaturii asupra vâscozității sângelui şi prin acesta, asupra presiunii arteriale.

4 TIPURI DE PRESIUNE ARTERIALĂ

Măsurată la nivelul arterelor mari şi mijlocii, presiunea arterială prezintă două principale componente:

a) presiunea minimală din timpul diastolei generale, sub care presiunea nu coboară - componenta constantă

b) presiunea variabilă, care se ridică la o valoare maximală în timpul sistolei ventriculare

4.1. PRESIUNEA SISTOLICĂ (MAXIMĂ).

Constituie presiunea cu care sângele este propulsat în sistemul vascular arterial în timpul sistolei ventriculare. În sectorul arterial al marii circulații, valorile acesteia la adult ating 120-140 mmHg, în cazul arterelor mari şi mijlocii, pentru ca la nivelul arterelor mici (ex. metatarsiene) presiunea sistolică să coboare la 70-80 mmHg iar în teritoriul capilar arterial să ajungă la 30-35 mmHg. Faptul se datoreşte rezistenței mari a teritoriului arteriolar, la nivelul căruia debitul pulsatil arterial este transformat în scurgere continuă capilară.

Din punct de vedere predicitv (în hipertensiunea arterială), presiunea arterială sistolică este mai importantă, trvaliul cardiac fiind în funcție de valoarea ei. După studiul de la FRAMINGAM, este mai predictivă pentru accidentele vasculare coronariene, iar dacă se elimină factorul vascular, riscul de accident vascular cerebral este legat de presiunea sistolică.

4.2 PRESIUNEA DIASTOLICĂ (MINIMĂ).

Reprezintă presiunea cu care sângele continuă să se deplaseze în arborele vascular arterial în cursul diastolei ventriculare. Însemnând jumătate din valoarea presiunii sistolice plus unu, valorile sale normale sunt determinate de închiderea valvulelor sigmoide de la sfîrșitul sistolei ventriculare și împiedicării tendinței de refulare a sângelui din aortă spre ventriculul stâng în timpul diastolei. Astfel se realizează evitarea păbușirii presiunii diastolice şi fixarea sa în jurul valorilor normale de 70-90 mmHg.

Presiunea diastolică este predictivă pentru prevenirea accidentelor vasculare cerebrale, iar la adulți peste 60 ani cu presiune diastolică egală cu 80 mmHg, riscul de accident vascular cerebral este 1 când presiunea sistolică este mai mică de 140 mmHg, 1.5 când presiunea sistolică > 140-159 mmHg şi 2.6 când presiunea sistolică > 160 mmHg. Corelația între presiunea sistolică şi diastolică este predictivă pentru accidentul vascular trombotic.

4.3 PRESIUNEA MEDIE.

Mai apropiată de minimă decât de maximă, reprezintă media presiunilor sistolică şi diastolică, variind între 95 şi 100 mmHg. Ea se calculează adăugând o treime din valoarea presiunii diferențiale (sistolo-diastolice) la cifra presiunii minime.

Presiunea medie, constituind fondul presional permanent de propulsie şi irigare a singelui de la cord spre țesuturi, asigură irigația şi nutriția tisulară. La vârstnici, presiunea

arterială medie are tendință la creșterea și apropierea de valorile maxime, odată cu reducerea elasticității vasculare.

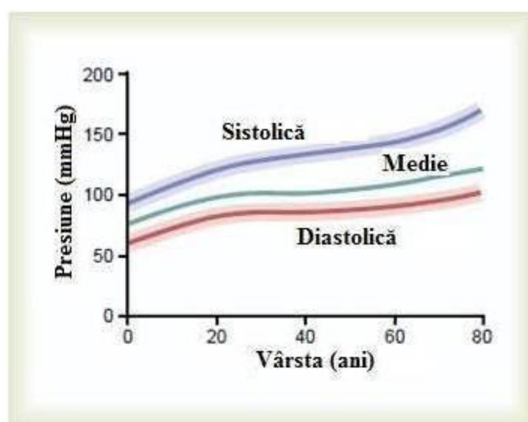


Fig. 6. Relația dintre presiunea arterială și vârstă (după A.C.Guyton, 2005)

4.4. PRESIUNEA DIFERENȚIALĂ (PRESIUNEA PULSATĂ, PULSUL PRESIUNII).

Se calculează prin diferența dintre presiunea sistolică și diastolică iar valorile normale se situează în jurul valorii de 45-50 mmHg. Pentru că reflectă variațiile presionale sistolo-diastolice, se mai numește și pulsul presiunii, iar literatura medicală francofonă a consacrat termenul de presiune pulsată.

Contrar vitezei de deplasare a sângelui, care scade progresiv în teritoriul arterelor de calibru mic, pulsul presiunii rămâne la un nivel suficient de ridicat. La începutul sistolei următoare, presiunea se menține ridicată urmare a intervenției valvulelor aortice, elasticității arteriale și a rezistenței periferice.

Presiunea pulsată este considerată azi ca un factor independent de risc cardiovascular, iar datele fiziopatologice și hemodinamice, cele mai recente, modifică terapeutica hipertensiunii arteriale: obiectivul nu este numai de a scădea cifrele tensionale, dar și acela de a ameliora starea peretelui arterial, diminuând presiunea pulsată (Gerard London).

Presiunea arterială admite două componente esențiale: presiunea medie și presiunea pulsată. În plan hemodinamic, ea este definită printr-o fluctuație oscilantă, în jurul unei presiuni medii. Această presiune medie, determinată, după legea lui Poiseuille, ca și produsul debitului cardiac și al rezistențelor periferice, reprezintă în fapt, presiunea de perfuzie a organelor și țesuturilor. Dar, atunci când, în practica clinică, se măsoară presiunea arterială, nu evaluăm decât valorile extreme, sistolica și diastolica și diferența lor, presiunea pulsată. Această componentă pulsatilă este datorată ejecției ciclice a ventriculului, a unei anumite cantități de sânge. Ea reprezintă, într-un anumit fel, prețul plătit pentru menținerea presiunii medii la nivelul arteriolelor.

Presiunea pulsată rezultă, pe de o parte, din proprietățile fizice ale cordului, viteza şi volumul de ejecție şi, pe de altă parte, din caracteristicile sistemului arterial, care intervin în geneza presiunii pulsate ca parametru esențial: distensibilitatea vaselor. Presiunea pulsată depinde, înainte de toate, de distensibilitatea vasculară şi acționează asupra trunchiurilor arteriale mari şi asupra cordului.

În boala hipertensivă, presiunea pulsată şi medie sunt intim legate, dar suscită fiecare un pericol potențial diferit. Creşterea amplitudinii presiunii pulsate are răsunet în amonte, ânducând, la nivelul cordului şi al arterelor mari, un regim de constringeri ciclice. Aceste constrângeri, mult mai periculoase decât cele stabile, provoacă restructurări morfologice ale peretelui vaselor mari şi antrenează o hipertrofie ventriculară stângă. Iată de ce se consideră actualmente hiperpulsatilitatea ca un factor de risc independent, care trebuie încercat a fi tratat în acelaşi fel ca şi rezsitențele periferice şi presiunea medie.

În supravegherea bolii hipertensive, a scădea cifrele tensionale nu apare a fi suficient; trebuie prevenit răsunetul organic al hipertensiunii. Aceste concepții implică selecția antihipertensivelor capabile să amelioreze hemodinamica arterială şi să influențeze hipertrofia ventriculară stângă, obiectivul fiind creşterea distensibilității, adică scăderea presiunii pulsate. S-a demonstrat, la om, o ameliorare a distensibiltății arteriale traducând o mai bună protecție a arterelor, ameliorare care poate fi evaluată în clinică prin măsurarea presiunii pulsate, care este calculată făcând diferența între presiunea arterială sistolică (reflectând starea trunchiurilor arterelor mari) şi presiunea arterială diastolică (reflectând starea arteriolelor). Evoluția cifrelor presiunii pulsate traduce creşterea distensibiltății arterelor mari şi de calibru mediu. În plus, diminuarea presiunii pulsate cu anumite medicamente (JUSTOR) este independentă de presiunea arterială medie.

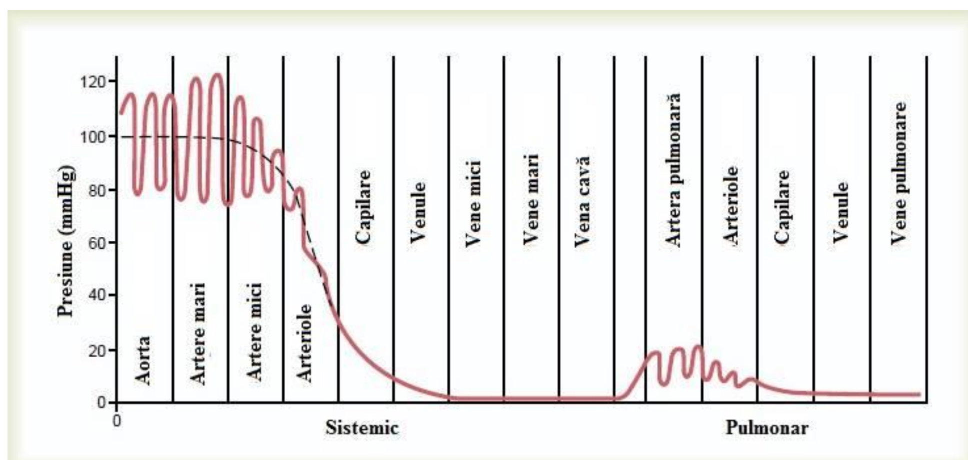


Fig. Presiunea arterial în diferite segmente ale circulației
(după A.C.Guyton, 2005)

4.5. PRESIUNEA ARTERIALĂ CONVERGENTĂ.

Reprezintă tensiunea arterială cu PA diastolică crescută pe fondul unei PA sistolică normală. În această situație PAD depăşind 1/2+1 din valoarea PAS, va fi mai apropiată de PAS. Asemenea cazuri de întâlnesc la persoanele surmenate, cu fenomene de simpatotonie constituțională, sau la pacienții cu boli renale, al căror tonus vascular este crescut datorită hiperactivității sistemului renină-angiotensină.

4.6. PRESIUNEA ARTERIALĂ DIVERGENTĂ.

Se manifestă prin tendința la scăderea PAD, cu menținerea PAS în limite normale. Situația se întâlneşte fie la sportivii vagatoni bine antrenați, fie la pacienții cu insuficiență aortică. În ambele cazuri presiunea creşte ca urmare a scăderii PAD sub valorile normale, în timp ce PAS rămâne nemodificată.

5 MANIFESTĂRI PERIFERICE ALE PRESIUNII ARTERIALE.

5.1 PULSUL ARTERIAL.

Alături de fenomenele presionale centrale manifestate la nivelul pompei cardiace şi arterelor mari şi mijlocii, interes practic şi teoretic prezintă manifestările periferice ale presiunii arteriale, reprezentate de către pulsul arterial şi pulsul total sau volumetric.

Pulsul arterial exprimă distensia pereților arteriali din timpul sistolei ventriculare, determinată de creşterea presiunii şi diametrului arterei comprimate pe un plan osos. Expansiunea ritmică a arterelor periferice este expresia propagării, cu viteză mare, a undelor vibratorii vasculare, produsă de expulzia sângelui sub presiunea din cord în vasele mari. Dacă viteza de deplasare a sângelui atinge în timpul sistolei ventriculare doar 0.4-0.5 m/s, unda pulsatilă arterială se propagă cu viteze de 4-6 m/sec, viteză depinzând de elasticitatea sistemului arterial.

Factorii determinanți ai pulsului arterial sunt volumul bătaie al cordului şi complianța (distensibilitatea totală) a arterelor, oscilațiile sistolo-diastolice, ca amplitudine, fiind proproționale cu volumul (debitul) sistolic. Orice alterare care afectează unul din aceşti factori modifică şi pulsul arterial (sau presiunea pulsului). Volumul sistolic poate fi modificat de: caracterul ejecției din cord, creşterea ritmului cardiac, scăderea rezistenței periferice şi variațiile întoarcerii venoase. În contrast, complianța vasculară este afectată numai în cazurile de alterare a distensibilității peretelui arterial, la vârstnici şi ateroscleroză în general.

Caracterele pulsului arterial pot fi apreciate palpatoriu sau înregistrate cu ajutorul sfigmografelor de diverse tipuri. Prin simpla palpare a undei pulsatile de la nivelul unei artere superficiale se pot obține o serie de informații asupra stării normale sau patologice a sistemului cardiovascular, în funcție de frecvență, ritm, amplitudine, duritate şi intensitate.

Frecvența şi ritmul regulat sau neregulat dau indicații asupra activității cardiace. Amplitudinea şi duritatea sunt direct proproționale atât cu forța de contracție a miocardului şi ejecția sângelui din cord cât şi cu elasticitatea vasculară, indivizii cu tonus vascular crescut şi cei cu ateroscleroză, prezentând pulsul mai amplu şi mai dur. La rândul său, intensitatea depinde mai mult de componenta vascualră decât de cea cardiacă, inclusiv de nivelul presiunii arteriale medii.

Indiferent de locul înregistrării pulsului arterial, sfigmograma va prezenta o undă anacrotă (ascendentă) produsă de creşterea bruscă a presiunii urmată de pantă descendentă lentă - unda catacrotă, prevăzută cu o incizură numită unda dicrotă, care marchează blocarea tendinței de refulare a sângelui la sfârșitul sistolei ventriculare prin închiderea valvulelor sigmoide aortice.

La nivelul capilarelor, pulsul arterial dispare, în urma amortizării undei pulsatile de către vasele de rezistență.

5.2 PULSUL TOTAL SAU VOLUMETRIC.

Exprimă variațiile pulsatile sistol-diastolice de la nivelul unui organ sau segment al corpului, apreciate în funcție de volumul organului sau segmentului respectiv, cu ajutorul metodei pletismografice.

Curba pletismografică prezintă aceleaşi trei tipuri de unde ca şi presiunea arterială: o undă de origine cardiacă, respiratorie şi vasomotorie, variația ei fiind de tip vasoconstrictor sau vasodilatator funcție de excitațiile directe sau reflexe ale teritoriului investigat. Contrar curbei presiunii arteriale, vasoconstricția se va exprima pletismografic prin scăderea curbei, iar vasodilatația prin creșterea acesteia, ca urmare a modificărilor de volum ale organului respectiv.

Pe lângă testarea reactivității vasculare, pletismografia poate fi folosită şi ca metodă de apreciere a debitului sanguin dintr-un membru sau segment al acestuia, prin analiza curbei pletismografice.

6. REGLAREA PRESIUNII ARTERIALE.

6.1. AUTOREGLARE ŞI CONTROL PRIN MECANISME NEUROUMORALE HIPERINTEGRATE.

Sistem dinamic, hipercomplex, organismul uman are o stabilitate mai complicată, format fiind dintr-o mulțime de sisteme şi subsisteme, capabile, ele însele, să-şi păstreze stabilitatea, cel puțin într-o anumită măsură. Un asemenea sistem este socotit cel care asigură homeostazia circulatorie - sistemul circulator. Organizat arborescent, pe suportul anatomic al cordului şi vaselor sanguine, asigură astfel, adunarea semnalelor aferente, sau ale sângelui venos, spre organele centrale şi apoi transmiterea lor spre organele periferice (vezi figura).



Fig. 7.- Organizarea arborescentă a sistemului circulator

Condiția fiziologică a sistemului circulator este deplasarea sângelui propulsat de o pompă, care este inima, prin vase, cu o viteză corespunzătoare necesitaților celulare, între diferitele suprafețe de contact, deplasare determinată de doi principali factori:

- diferența de presiune dintre cele două extremintăți ale vasului, ca forță de împingere şi deplasare a sângelui din teritoriu cu presiune înaltă spre cel cu presiune joasă
- rezistența pe care o opun vasele, scurgerii lichidiene.

Diferența de presiune se realizează în cazul circulației arteriale cu participarea factorilor: cardiac, vascular şi sanguin.

Definită clasic, ca o forță exercitată de masa sanguină asupra pereților arteriali sub influența activității contractile ritmice a inimii, în vederea deplasării sângelui în arborele vascular închis, presiunea arterială, prin starea de echilibru şi stabilitate autoîntreținută, asigură însăşi homeostazia circulatorie, iar prin autoreglare permite adaptarea la necesitățile variabile organismului.

Mari studii ale organismului, vizând factorii ereditari ai hipertensiunii arteriale au demonstrat existența unei transmisii genetice a presiunii arteriale, însă nivelul de presiune arterială a unui individ este greu de stabilit. Diferența de valoare a presiunii arteriale existentă între indivizii unei populații este schemtic, legată de două categorii de factori:

- factori genetici, implicați în reglarea presiunii arteriale şi
- factorii de mediu: modul de viață şi alimentația (aport caloric, săruri minerale şi alcool - în mod special).

Prefațând o monografie privind insuficiența cardiacă ventriculară stângă cronică, ACASTAIGNE afirmă:"am remarcat în aceşti ultimi ani că pentru organism, totul se petrece ca şi când singurul obiectiv ar fi acela de a menține presiunea arterială cât mai aproape de normal".Să observăm, de altfel, că în insuficiența cardiacă ventriculară stângă cronică, mecanismele de compensare antrenate în acest sens, determină cel puțin trei cercuri vicioase: degradarea funcției receptorilor beta, creşterea rezistențelor vasculare periferice, creşterea

retenției saline şi să constatăm că nu întîmplător atât receptorii beta cât şi rezistența vasculară periferică şi echilibrul hidrosalin sunt factori antrenați în reglarea presiunii arteriale.

Deci, pentru a asigura debitul sanguin capabil de un schimb normal între sectorul vascular şi interstițial, organismul trebuie să-şi formeze şi să-şi mențină, înainte de orice, o anumită presiune arterială. Inima, propulsând sângele cu o anumită forță în arborele arterial, menține diferența de presiune capabilă să asigure deplasarea acestuia în mod continuu şi spre perfuzia tuturor organelor ceea ce înseamnă că presiunea arterială depinde de debutul cardiac şi rezistența vasculară. La rându-le, debitul cardiac se află sub incidența presarcinii, contractilității şi frecvenței cordului, iar rezistența vasculară, a tonusului arterial, elasticității vasculare, volumului şi vîscozității sanguine după formula $D=\Delta P \times \pi \times R^4 / 8\mu \times l$, ceea ce înseamnă că ea va depinde cel mai mult de raza (diametrul) vasului, care o influențează cu puterea a patra.

Noțiune de bază a ciberneticii, reglarea înseamnă acțiunea asupra unui sistem pentru a-l aduce într-o anumită stare care nu se poate obține în mod spontan, asigurând de fapt ordinea sistemului. Fiecare din factorii determinanți ai presiunii arteriale este la rândul său reglat de nişte mecanisme de reglare, ceea ce face ca în reglarea presiunii arteriale să intervină foarte mulți factori şi elemente, practic toate aparatele şi organele care în calitatea lor de beneficiari caută să regleze perfuzia de sânge în funcție de necesități, rezultând un sistem hipercomplex - o rețea, prin care se reuşeşte legarea elementelor între ele crescând coeziunea şi integritatea sistemului într-o hiperintegrare reprezentând unul din cele mai eficace mijloace antientropice.

Starea de echilibru şi stabilitate autoîntreținută a presiunii arteriale se realizează şi se menține în limitele normale cu participarea sistemului tensio-reglator cardio-vascular, prin mecanisme de reglare neuro-umorale rapide, asigurate de reacții reflexe compensatorii de tip simpatico-parasimpatic (mecanisme feed-back negative şi pozitive) şi mecanisme predominant hormonale, de lungă duartă, între care se situează mecanisme intermediare de reglare şi control reprezentate de reacțiile vasculare locale (stresul de relaxare) şi schimbul lichidian capilar. Acestora li se adaugă sistemul renină-angiotensină-aldosteron, care prin controlul lichidian renal şi modificările volemice corespunzătoare, asigură trecerea de la reglarea neuro-umorală rapidă la reglajul hormonal de lungă durată.

Excitantul fiziologic al reglării neuro-umorale a circulației în general şi al presiunii arteriale în particular, este însuşi nivelul presiunii arteriale, pe de o parte şi unii constituenți ai plasmei pe de altă parte; "presiunea reglează presiunea" (MORAT, 1898).

Computerizând reacțiile nervoase şi umorale compensatoare, GUYTON (1973) a izbutit să stabilească secvența şi durata acestora.

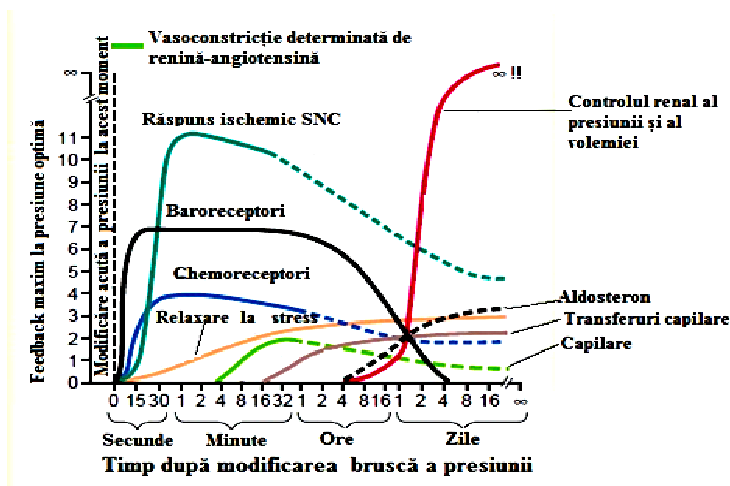


Fig. 8. - Mecanismele de reglare a hemodinamicii şi presiunii arteriale sistemice, în funcție de eficiența lor în timp (GUYTON - 1981).

6.2.MECANISME CU ACȚIUNE RAPIDĂ ÎN CONTROLUL PRESIUNII ARTERIALE.

6.2.1.MECANISME CU TIMP DE REACȚIE DE ORDINUL SECUNDELOR.

6.2.1.1. MECANISMELE BARO ŞI CHEMORECEPTOARE DE TIP FEED-BACK.

Răspunsurile reflexe baro şi chemoreceptoare apar în primele secunde de la producerea dezechilibrului hemodinamic, constituindu-se în fenomenul de vasomotricitate şi funcționând în condițiile existenței unui tonus vascular bazal permanent, care să crească ori să scadă, în funcție de modificările neuroreflexe globale sau regionale ale tonusului simpatic. Contrar altor funcții vegetative, reglarea nervoasă a calibrului vaselor nu depinde de antagonismul simpatico-parasimpatic., atât vasoconstricția cât şi vasodilatația arterelor şi venelor realizându-se în mod exclusiv prin variații ale tonusului simpatic. De altfel, sistemul nervos simpatic adrenergic este suportul unuia din principalele mecanisme reglatoare ale funcției cardio-vasculare. Intensitatea reacțiilor reflexe vasculare depinde de bogăția inervației simpatice din teritoriul respectiv şi de tonusul centrilor vasomotori. Să mai adăugăm că la reglarea tonusului vascular participă şi endoteliul vascular (SUZUKI 1989) cu factori dilatatori: EDRF şi prostaciclina 12 şi constrictori: endotelinul şi tromboxanul A2, iar factorul natriuretic atrial printr-o acțiune directă dublată de scăderea rezistenței periferice vasculare.

Urmărind mecanismul de reglare nervoasă a presiunii arteriale, cu elementele sale componente constatăm suprapunerea perfectă peste schema unui mecanism cibernetic feed-back, compus din receptori periferici care sesizează variațiile presiunii arteriale, ale PO2, CO2 şi H+ din sânge; din căi aferente care transmit semnalele recepționate unor centri de analiză şi comandă şi din căi eferente ce transmit comenzile elaborate elementelor capabile să corecteze variațiile sesizate (BITTMAN 1974).

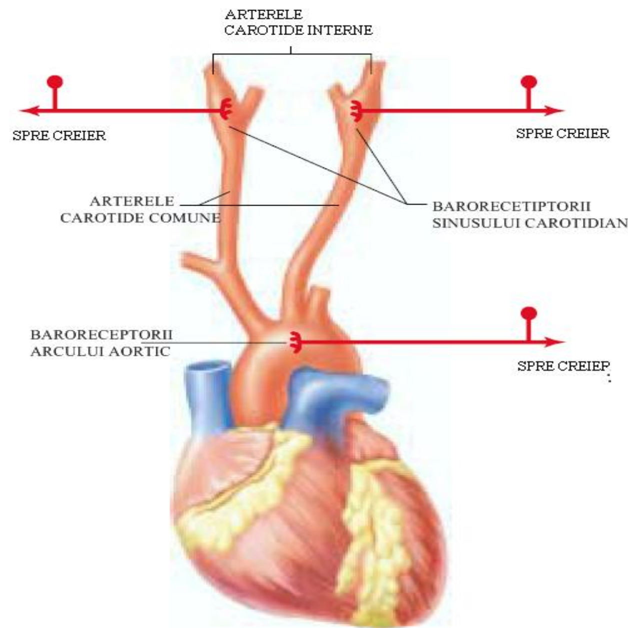


Fig. 9. Localizarea anatomică a baroreceptorilor

RECEPTORII capabili să sesizeze variațiile presiunii arteriale - BARORECEPTORII şi chimice ale sângelui - CHEMORECEPTORII, sunt grupați în zonele reflexogene sinocarotidiene şi endocardoaortice (cele mai importante fiziologic) precum şi în alte structuri diferențiate histofiziologic, de la nivelul auriculilor, ventriculului stâng, arterei mezenterice superioare, globului ocular, aparatului vestibular, arterelor vertebrale, joncțiunii tiro-carotidiene etc. Sunt structuri neuro-vasculare bogate în țesut elastic şi elemente nervoase preso şi chemosensibile, cu sensibilitate maximă la variații de presiune, întindere şi compoziție chimică a sângelui circulant.



Fig. 1 - Unitate baroreceptoare din sinusul carotidian uman: a) ramură principală, b) varicozități, c) ramură laterală, d) ramură terminală, e) placă intermediară, f) neurofibrile, g) fibrocit, h) placă terminală (ABRAHAM A. 1967)

Spre deosebire de baroreceptori, care operează între 60-200 mmHg, chemoreceptorii sensibili la deficitul de oxigen şi excesul de cataboliți acizi, intervin în cazul presiunilor joase, de 40-100 mmHg. Variațiile sesizate de aceşti receptori sunt transformate în stimuli nervoşi, a căror frecvență va fi proporțională cu intensitatea veriațiilor sesizate. Adică cu cât presiunea va fi mai mare, cu atât se vor genera semnale cu o frecvență mai mare, după formula: F = K logPA (presiunea arterială).

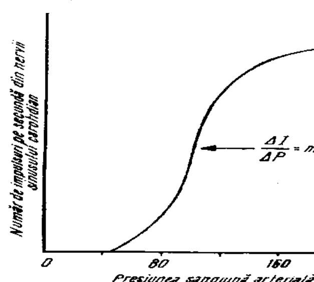


Fig. 2 - Răspunsul baroreceptorilor la diverse niveluri ale presiunii arteriale (GUYTON A.C. 1981)

Pentru că nu toți receptorii sinusului carotidian au acelaşi prag, creşterea presiunii arteriale va duce nu numai la generarea unui număr mai mare de receptori, aşa încât semnalele care vor fi transmise spre centrii cardiovasculari din bulb vor creşte nu numai în funcție de logaritmul presiunii arteriale ci şi de numărul de receptori recrutați, conform formulei: F = H (K logPA).

Trenurile de undă care se nasc astfel, sunt transmise centrilor vegetativi bulbari vasomotori prin CĂILE AFERENTE, reprezentate de nervii depresori (frenatori) decrişi de HERING (1924), denumit şi carotidian, aparținând glosofaringianului, şi LUDWIG-CYON (1867), ram senzitiv al pneumogastricului. Rolul fiziologic inhibitor al zonelor reflexogene şi căilor aferente respective asupra centrilor vasomotori a fost demonstrat.

Se cuvin menționate aici, câteva fenomene sistematizate sub forma unor reflexe cu rol mai mult sau mai puțin fiziologic sau chiar patologic. Astfel, la nivelul atriului drept se găsesc receptori sensibili la variații de presiune şi întindere a fibrelor musculare, a căror stimulare

provoacă tahicardie reflexă-reflex Bainbridge, datorat inhibării nucleului dorsal al vagului de către impulsurile nervoase plecate de la nivelul acestor receptori pe cale vagală şi apare ca mijloc de apărare a cordului față de supraîncărcarea atriului drept. Distensia atriului stâng, provoacă pe cale aferentă vagală diureză reflexă prin inhibarea secreției de hormon antidiuretic, în vederea eliminării excesului de apă şi descărcării patului vascular.

Un rol mai puțin fiziologic şi predominant patologic, îl au reflexele cardio-vasculare cu punct de plecare ventricular. Stimuli nocivi fizici şi chimici aplecați asupra ventricolului stâng, produc reacții neuro-reflexe hipotensoare. Injectarea de substanțe iritante în circulația coronară, ca şi obstruarea acesteia cu sfere de sticlă sau plastic este urmată de prăbuşirea presiunii sanguine, fenomen numit reflex Bezold-Jarish, de o deosebită importanță în producerea colapsului vascular din infarctul miocardic. Reacții neuro-reflexe depresoare provoacă şi stimularea mecanică a receptorilor de la nivelul globilor oculari şi aparatului vestibular (scăderea frecvenței cardiace la apăsarea globilor oculari-reflex Aschner-Dagnin).

Semnalele transmise prin căile aferente sosesc la CENTRII VASOMOTORI AI REFLECTIVITĂȚII CARDIO-VASCULARE unde sunt integrate şi prelucrate pentru a putea elibera comanda corespunzătoare corectării perturbărilor generate . Anatomic, aceştia sunt situați în substanța reticulată bulbo-protubernațială şi sunt alcătuiți din: nucleul tractului solitar, locus ceruleus, nucleul ambiguu, nucleul dorsal al vagului şi area postrema.

In partea antero-laterală a formației bulbo-protuberanțiale se găsesc centrii presori vasoconstrictori şi cardioacceleratori, care acționând cu o frecvența de 1-2 impulsuri descărcate pe secundă asupra sistemului nervos simpatic din măduva spinării, întrețin tonusul bazal al vaselor şi într-o măsură mai mică pe cel al cordului. Stimularea directă sau reflexă predominantă a acestora provoacă fenomene de vasoconstricție, tahicardie, creşterea rezistenței vasculare periferice, însoțite de hipertensiune arterială.

In partea postero-mediană a complexului neuro-reflex bulbar se găsesc centrii depresori vasodilatatori şi cardioinhibitori, care influențează indirect funcția circulatorie, inhibând centrii vasoconstrictori şi stimulând nucleul motor dorsal al vagului investit cu acțiuni cardioinhibitorii. Grație acestor interrelații morfo-funcționale ale centrilor organo-vegetativi bulbari, efectul cardio-accelerator coexistă cu cel însoțit de reacții vasodilatatoare.

Centrii vasomotori şi cardiomotori bulbo-protuberanțiali constituie de fapt, un tot unitar cu rol de veritabil barostat prevăzut cu tonus şi automatism propriu, întreținut de variațiile bioxidului de carbon şi ionilor de hidrogen din sânge şi influențat de aferențele sosite atât de la zonele reflexogene specifice, cât şi din alte teritorii senzoriale şi controlat în permanență de centrii organo-vegetativi supraiacenți situați în formațiunea reticulată mezencefalo-diencefalică, hipotalamus, rinencefal şi în scoarța cerebrală prematorie.

Prin relații intercentrale de diverse tipuri, centrii nervoşi supraiacenți pot influența atât în sens excitator cât şi inhibitor activitatea centrilor vasomotori bulbari. HIPOTALAMUSUL ândeosebi, joacă un rol important în integrarea şi coordonarea circulației prin intermediul centrilor cardio-vasculari din bulb. Porțiunea sa posterioară, bogată în catecolamine şi serotonină (VOGT 1954), integrează şi coordonează activitatea sistemului simpatico-adrenergic, sub raport vasoconstrictor, termogenezic ergotrop, în general, iar partea anterioară conține centrii parasimpatici vasodilatatori, termolitici, digestivi, neurosecretori etc.

La rândul său, hipotalamusul este supus influențelor excitatoare şi inhibitoare de la nivelul PALECORTEXULUI (RINENCEFAL) şi NEOCORTEXULUI cerebral. Complexul rinencefalo-hipotalamic, generând prin bucla Papez, viața psiho-emoțională afectează profund activitatea centrilor organo-vegetativi din hipotalamus şi prin intermediul acestora, echilibrul simpatico-parasimpatic, cu răsunet cardio-vascular periferic. Pe această cale, emoțiile, starea de anxietate sau furie produc modificări ale ritmului cardiac şi de vasomotricitate.

NEOCORTEXUL exercită influențe activatoare şi inhibitoare asupra centrilor vasomotori bulbari, cu sau fără participarea hipotalamusului. Reacțiile vasomotorii de origine corticală se produc fie pe cale directă cortico-spinală (vasodilatația la nivelul musculaturii scheletice), fie indirect prin releul hipotalamic şi bulbar.

Centrii de reglare din formațiunea reticulară bulbo-protuberanțială elaborează comenzile de corectare a variațiilor în funcție de semnalele primite prin intermediul CAILOR EFERENTE reprezentate de fibrele parasimpatice din trunchiul vagului şi mai ales de elementele nervoase ale simpaticului toraco-lombar, închizând astfel un circuit de feed-back, prin urmărirea elementului reglat. Pe calea eferenței vagale se acționează inhibitor numai asupra cordului, întreținând tonusul vagal al inimii influențând astfel, negativ, debitul cardiac şi funcția circulatorie. Fibrele parasimpatice de pe traiectul nervilor cranieni VII şi IX acționează limitat asupra unor teritorii glandulare cefalice, iar parasimpaticul sacrat influențează în sens vasodilatator doar sfera pelviană.

Componența simpatico-adrenergică controlează atât activitatea ritmică a pompei cardiace, cât şi întregul teritoriu vascular, acțiune depinzând de tonusul centrilor vasomotori şi de teritoriul asupra căruia acționează. La nivelul arteriolelor circulației generale, simpaticul este vasoconstrictor. In anumite teritorii vasculare (muşchi striat, inimă, creer) simpaticul acționează în sens dilatator. După majoritatea autorilor, atât acțiunea stimulantă cardiacă cât şi cea dublă vasculară, se datoresc efectelor musculare directe, asupra unor receptori specifici şi metabolice, indirecte, ale mediatorilor simpatico-adrenergici, noradrenalina şi adrenalina. Răspunsurile vasculare de un sens sau altul depind (AHLQUIST 1948) de predominența receptorilor adrenergici de tip alfa (vasoconstrictori) sau beta (neurodilatatori), din intima peretelui vascular. După FOLKOW şi UVNAS (1954) simpaticul dilatator colinergic produce pe cale cortico-hipotalamo-spinală, vasodilatație neuro-reflexă, la nivelul musculaturii striate în stare de activitate şi vasodilatația cutanată din timpul secreției sudorale.

Intensitatea reacțiilor reflexe vasculare depinde de bogăția inervației simpatice din teritoriul respectiv şi de tonusul centrilor vasomotori. De aceea, splina, rinichiul, intestinul şi pielea prezintă o vasomotricitate mai crescută decât muşchii scheletici, inima sau creerul, care realizează fluctuații mari circulatorii, pe cale predominant umorală.

La rândul său, calea eferentă vagală participă la reglarea neuro-reflexă a circulației prin intermediul cordului, a cărui frecvență şi forță de concentrație diminuate, contribuie alături de scăderea tonusului simpatic, la reducerea debitului cardiac şi coborîrea presiunii sanguine ori de câte ori are tendință la creştere peste valorile normale.

Stimularea receptorilor beta-1 miocardici are ca efect creşterea frecvenței cardiace şi a inotropismului, iar beta-2 receptorilor vasculari provoacă o uşoară vasodilatație, din plin contracarată de efectul constrictor al stimulării receptorilor alfa-1 arteriali şi arteriolari, rezultanta stimulării adrenergice fiind deci vasoconstricția.

A opune în mod tranşant beta-1 receptorii miocardici, beta-2 receptorilor vasculari, pare excesiv. Se ştie că există beta-2 receptori la nivelul miocardului ventricular în proporție de 25% din receptorii adrenergici, față de 75% beta-1. Ei par a exercita un efect inotrop pozitiv de amplitudine analoagă celei a beta-1 receptorilor. Prin urmare beta-1 receptorii sunt situați cvasiexclusiv la nivelul sinapsei din sistemul nervos simpatic şi celula miocardică şi deci sensibili la noradrenalină eliberată neurogen, beta-2 receptorii fiind esențial situați la distanță de sinapse şi fiind astfel sensibili la catecolaminele circulante. S-a semnalat existența unor alfa-1 receptori miocardici, încă imperfect studiați, care ar putea exercita un efect inotrop pozitiv, deloc de neglijat.

La subiectul normal, în repaus, sistemul beta-adrenergic nu exercită decât un efect cantitativ de mică importanță, frecvența cardiacă între 60-80 bătăi/minut fiind legată predominent de tonusul cardiomoderator parasimpatic. Cuantumul plasmatic de noradrenalină este scăzut dovedind un slab nivel de activitate a sistemului simpatic. Creşterea frecvenței cardiace în timpul eforturilor de mică intensitate ale vieții cotidiene, pare mai cu seamă legată de creşterea tonusului cardiomoderator parasimpatic. Pe măsură ce nivelul de activitate fizică creşte, participarea sistemului nervos simpatic adrenergic devine din ce în ce mai importantă, devenind esențial în timpul eforturilor fizice intense şi în stresuri când sistemul beta-adrenergic este foarte solicitat, la subiectul normal.

6.2.1.2. MECANISME DE RĂSPUNS LA ISCHEMIA SISTEMULUI NERVOS CENTRAL.

Presiunile mai scăzute de 15-20 mmHg mobilizează în ultimă instanță reacții neuroreflexe centrale, de tip simpatico-adrenergic, ca urmare a ischemiei creerului, deosebit de sensibil la diminuarea sau lipsa oxigenului din sânge. In acelaşi mod exccesul de ioni de hidrogen şi bioxid de carbon, dublat de deficitul de oxigen, activează centrii vasomotori, favorizând apariția undelor de ordin III (vasomotorii), pe curba presională sanguină şi în final creşterea PA.

Intensitatea vasoconstricției simpatice cauzată de ischemia cerebrală este adesea atât de important încât vasele periferice devin total sau aproape total închise. În ciuda naturii sale extreme, răspunsul ischemic cerebral, nu devine foarte activ, pînă ce presiunea arterială se prăbuşeşte mult sub normal, începând cu 60 mmHg, atingând gradul maxim de stimulare -reacție la presiune de 15-20 mmHg. El operează deci ca un sistem de control al presiunii aretriale de urgență, prevenind prin rapiditatea şi intensitatea sa puternică, eventualele scăderi ale presiunii arteriale, ce ar putea duce la diminuarea fluxului sanguin cerebral sub nivelul letal. Este socotit "ultimul turn de control şi rezistență" al mecanismului de reglare al presiunii arteriale.

Ischemia centrilor organo vegetativi din trunchiul cerebral indusă de creşterea presiunii lichidului cefalorahidian se însoțește de regulă de hipertensiune arterială reflexă (reflexul Cushing), dublată de unde vasomotorii (Traube-Hering) și respiratorii compensatoare.

6.3. MECANISME CU TIMP DE REACȚIE ŞI ACȚIUNE DE ORDINUL MINUTELOR.

6.3.1. REACȚIILE VASCULARE LOCALE (STRESUL DE RELAXARE) ȘI SCHIMBUL LICHIDIAN CAPILAR.

Atât cordul cât şi musculatura netedă vasculară dispun de mecanisme de autoreglare şi adaptare intrinsecă locală. Acestea constau în adaptarea irigației sanguine periferice la

necesitățile nutritive locale cu ajutorul variațiilor de tonus arteriolar bazal. Creşterea sau scăderea tonusului vascular poate interveni ca un simplu factor de ajustare a diametrului la variațiile de presiune şi flux sanguin în teritoriul respectiv. În acest caz fenomenul se produce prin mecanismul întinderii sau constricției musculaturii netede vasculare şi adaptării continătorului la conținut. Este cunoscut faptul că după transfuzii masive presiunea sanguină creşte brusc pentru ca în următoarele 10-30 minute să aibă tendință la revenire, ca urmare a procesului de întindere şi relaxare (stress-relaxation) a fibrelor netede vasculare. În hemoragii severe, au loc fenomene inverse. Această modalitate de autoreglare a patului vascular este limitată la variații de volum sanguin ce nu trec de 30% sau minus 15%.

Mai eficientă pare a fi autoreglarea metabolică locală a tonusului arteriolo-capilar cu participarea fie a oxigenului, glucozei, aminoacizilor, acizilor graşi sau altor nutrimente fie a cataboliților acizi (bioxid de carbon, ionii de hidrogen, ionul bicarbonat, acidul lactic, adenozină, ATP etc). Împreună cu deficitul de oxigen, cataboliții acizi contribuie atât la producerea hiperemiei funcționale de la nivelul organelor în stare de hiperactivitate cât şi la întreținerea fenomenului de vasomoție capilară. Aceasta constă în închiderea şi deschiderea ciclică a sfincterului precapilar cu o frecvență joasă de 3-6 ori pe minut şi se datorează reducerii urmată de creşterea oxigenului necesar metabolismului celular.

Acumulați în exces, cataboliții acizi pot sustrage prin vasodilatația arterelor mici şi permeabilizarea exagerată a capilarelor, o parte importantă din volumul sanguin, predispunând la hipotensiune şi chiar colaps vascular. Acțiunea vasodilatatoare periferică a bioxidului de carbon, ca principal catabolit acid, este dublată însă de reacții vasoconstrictoare şi hipertensiune de origine reflexă, produse prin stimularea medulasuprarenalei, zonelor reflexogene şi centrilor vasomotori din formația reticulată bulbară.

Împotriva creşterii exagerate a presiunii sanguine la subiectul hipervolemic se menționează mecanismul tampon al schimbului lichidian capilar. Fenomenul are la bază echilibrul dinamic realizat de interferența dintre presiunea hidrostatică şi coloidosmotică din capilare descris de STARLING. Creşterea presiunii hidrostatice peste valorile normale, însoțită de scăderea presiunii coloidosmotice din cazul hidratărilor exagerate, determină trecerea şi rămânerea unei părți din lichidul perfuzat în spațiile interstițiale, evitându-se astfel încărcarea patului vascular şi suprasolicitarea cordului.

6.3.2. MECANISMUL SUBSTANȚELOR MEDIATOARE.

SUBSTANȚELE MEDIATOARE prevăzute cu acțiuni vasoconstrictoare sunt NORADRENALINA şi ADRENALINA sau catecolaminele. În timp ce noradrenalina provoacă efecte predominant vasoconstrictoare de 1,5-1,7 ori mai puternice decât ale adrenalinei, aceasta din urmă determină răspunsuri bifazice, vasoconstrictoare urmate de vasodilatație compensatoare. Vasoconstricția catecolaminică se exercită predominant asupra teritoriului arteriolo-capilar din ariile splanhnică (splină, ficat, rinichi, intestin), pulmonară şi cutanată, bogate în receptori adrenergici. În general, sensul reacțiilor vasculare ține de predominanța unuia dintre cele două tipuri de receptori adrenergici (vezi "CĂILE EFERENTE").

Paralel cu efectul vasocontrictor periferic, catecalaminele circulante, produc activarea formației reticulate şi centrilor vasomotori implicați în apariția răspunsurilor reflexe de autoreglare nervoasă, adaptare şi control a circulației. În plus, prin acțiunea metabolică indirectă, catecalaminele, şi îndeosebi adrenalina, intensifică glicoliza, cu participarea AMP-ciclic rezultat din activarea adenilciclazei membranare, formatoare de acid lactic dilatator şi permeabilizant

capilar. Acesta participă la producerea vasodilatației compensatoare, împreună cu ionii de potasiu şi cu plasmakininele formate secundar activării proteazelor tisulare (kalicreine), de către adrenalină.

Contrar catecaleminelor, ACETILCOLINA ca mediator chimic al fibrelor parasimpatice terminale şi simpatico-parasimpatice ganglionare, acționează mai complex: vasodilatație periferică şi inhibarea activității contractile a cordului, prin acțiunea parasimpatică directă, dar de scurtă durată, datorită inactivării imediate de către colinesteraze.

Acțiunea excitoganglionară contribuie la apariția reacțiilor adrenosimpatice eliberatoare de catecolamine, de la nivelul ganglionilor simpatici şi medulosuprarenali. Prin acțiunile indirecte, acetilcolina asigură antagonismul interstimulant dintre componenta vagală şi cea simpatică a reglării circulației.

6.3.3. VASOPRESINA...

...sau hormonul antidiuretic, deşi exercită o acțiune principală asupra resorbției tubulare de apă, intervine în reglarea rapidă a presiunii arteriale prin efectele sale vasoconstrictoare, participare dovedită experimental în cazurile de scădere marcată (60 mmHg) a tensiunii arteriale.

6.3.4. FACTORUL NATRIURETIC ATRIAL...

...peptid format din 28 aminoacizi şi secretat de cardiomiocitele atriale, prin mecanismul distensiei atriale reprezintă pe plan fiziologic bucla hormonală cardiacă a reacției adaptative de tip feedback în vederea ândepărtării pericolului de umplere forțată şi suprasolicitare a motopompei cardiace. Prin efectele sale natriuretice şi diuretice realizate pe căi multiple, el creşte eliminarea de apă şi săruri reducând volumul sanguin, întoarcerea venoasă şi debitul cardiac. În plus, reduce sensibilitatea arborelui vascular la acțiunea substanțelor vasoconstrictoare şi exercită o evidentă acțiune directă vasodilatatoare, dublată de scăderea rezistenței periferice cu efect hipotensiv.

6.3.5. PARTICIPAREA FACTORILOR AUTACOIZI.

6.3.5.1. FUNCȚIA ENDOTELIULUI VASCULAR ÎN REACTIVITATEA VASCULARĂ

După BASSENGE (1988), **ENDOTELIUL VASCULAR** ar îndeplini rol de veritabil senzor de flux, prevăzut cu capacitatea de a transforma semnalele mecanice în evenimente biochimice, generatoare de reacții vasculare adaptative locale. Perfuzia pulsatilă a arterelor reprezintă după autorul citat, un important stimul endotelial de eliberare locală de **FACTOR ENDOTELIAL DE RELAXARE** (EDRF) şi **PROSTACICLINE** ca factori autacoizi endoteliali, ce conferă proprietăți relaxante şi antiagregante suprafeței luminale a endoteliului vascular.

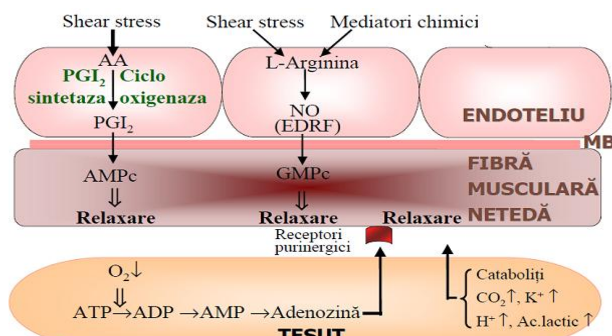


Fig. Rolul endoteliului în reglarea hemodinamicii (după Carmen Bunu-Timişoara)

În reglarea tonusului vascular, endoteliul participă (SUZUKI 1989) cu două categorii de factori endoteliali: EDRF şi prostaciclina 12 şi constrictori - ENDOTELINUL şi TROMBOXANUL A2. Endotelinul sau factorul constrictor derivat din endoteliu, este prevăzut cu acțiuni vasoconstrictoare, similare cau ale angiotensinei II şi de 5 ori mai puternice decât ale neuropeptidului Y.

De integritatea morfochimică a endoteliului vascular depind, evident, şi efectele rtelaxante nu numai ale acetilcolinei ci şi ale altor substanțe vasoactive: serotonina, substanța P, histamina, bradikinina, ATP, trombina, VIP, colecistochinina, peptidul derivat din gena calcitoninei, inoforul de calciu A23187, etc.

6.3.5.2 HISTAMINA...

...este un puternic agent dilatator al arteriolelor dublat de o marcată acțiune de creştere a permeabilității capilare. Acumulată în exces, aceasta poate duce la dereglarea presiunii sanguine, predispunând la hipotensiune şi stare de şoc. În condiții fiziologice, intervenția ei se limitează la autoreglarea circulației locale şi constă în dilatarea ritmică a sfincterului arteriolar precapilar.

6.3.5.3. SEROTONINA...

...provoacă vasoconstricție în teritoriul splanhnic şi vasodilatație cutanată, mai marcată la nivel cefalic. Afectează homeostazia circulatorie în tumorile carcinoide ale tubului digestiv, hipersecretoare de serotonină.

6.3.5.4. BRADIKININA...

...s-a dovedit a fi cea mai activă dintre plasmakinine, fiind prevăzută cu puternice proprietăți vasodilatatoare. Ca şi histamina, plasmakininele par să dețină un rol mai mult fiziopatologic, participarea lor fiind limitată în condiții normale, la reglarea şi adaptarea circulației locale.

6.3.5.5. MECANISMUL VASOCONSTRICTOR AL RENINEI - ANGIOTENSINĂ

Angiotensina II este un octopeptid prevăzut cu acțiuni vasoconstrictoare de 40-60 ori mai puternice decât ale noradrenalinei. Ea rezultă din acțiunea enzimei proteolitice - renina, asupra angiotensinogenului hepatic şi apoi a enzimei de conversie a angiotensinei I neactivă, rezultată, în angiotensină II, activă.

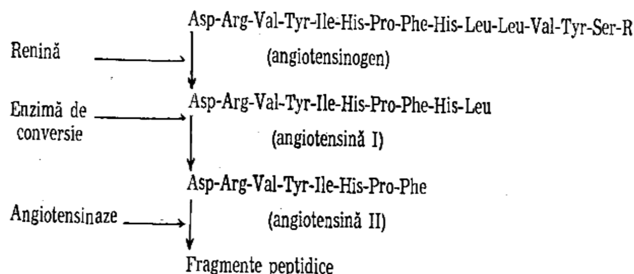


Fig. 3 - Secvența formării angiotensinei II (modificată după RAMSAY D.J. 1986)

Ischemia renală, produsă de scăderea presiunii arteriale determină renin eliberarea, duce la formarea crescută de angiotensină II, ale cărei acțiuni vasoconstrictoare şi aldosteron-eliberatoare cresc rezistența periferică şi volumul sanguin.

6.4. MECANISME DE REGLARE A PRESIUNII ARTERIALE DE LUNGĂ REACȚIE ŞI DURATĂ (ORE, ZILE)

Acest mecanism poate fi concretizat în **CONTROLUL LICHIDIAN LA NIVEL RENAL** şi constituie de fapt, reglarea umorală a presiunii arteriale, asigurând trecerea de la reglarea neuro-umorală rapidă la reglajul hormonal de lungă durată, urmare a ineficienței primului.

6.4.1. SISTEMUL RENINĂ-ANGIOTENSINĂ-ALDOSTERON.

Rolul principal îi revine SISTEMULUI RENINĂ-ANGIOTENSINĂ-ALDOSTERON. Renina, enzimă proteolitică secretată de celulele mioepiteliale ale aparatului juxtaglomerular din rinichi, dar şi de o serie de surse extraglomerulare, aşa cum sunt glandele submaxilare şi sistemul nervos (HĂULICĂ şi colb. 1978) declanşând formarea angiotensinei (vezi mai sus), contribuie la reglarea presiunii arteriale, secreția ei fiind influențată de presiunea sângelui în arteriola glomerulară, în mod invers proporțional.

Aparatul juxtaglomerular având astfel şi rol de baroreceptor şi chiar chemoreceptor, monitorizând presiunea arterială la nivel renal, dispunând şi de posibilitatea de a corecta variațiile acesteia prin mecanism feedback. Secreția reninei mai este influențată şi de tonusul nervilor simpatici, de volumul sanguin, de concentrația de Na, hormonul antidiuretic şi de catecolamine (Turcu şi colab. 1978), iar activitatea ei este influențată de o serie întreagă de activatori şi inhibitori.

Secvențial, imediat după variațiile presiunii arteriale intră în acțiune mecanismul nervos, apoi, prin creşterea tonusului simpatic şi catecolaminelor, ce acționează asupra receptorilor betaadrenergici din aparatul juxtaglomerular, pe lângă acțiunile directe asupra sistemului cardiovascular, sistemul nervos creşte şi secreția de renină, care duce la aproximativ 1-2 minute de la variațiile presiunii arteriale, la apariția angiotensinei II, cu efectele vasoconstrictoare menționate, iar angiotensina II duce, după 1-2 ore, la creşterea secreției de ALDOSTERON.

Aldosteronul mineralocorticoid stimulează reabsorbția tubulară de sodiu și eliminarea de potasiu. În același timp, secreția de aldosteron se poate autoregla și printr-un

mecanism de feedback negativ prin nivelul sanguin de electroliți. Influențând reabsorbția de Na, aldosteronul poate influența, în acelaşi sens, volumul sanguin şi indirect presiunea arterială.

Şi rinichiul poate participa la reglarea presiunii arteriale, a cărei creştere influențează în mod direct şi proporțional excreția de apă şi sodiu.

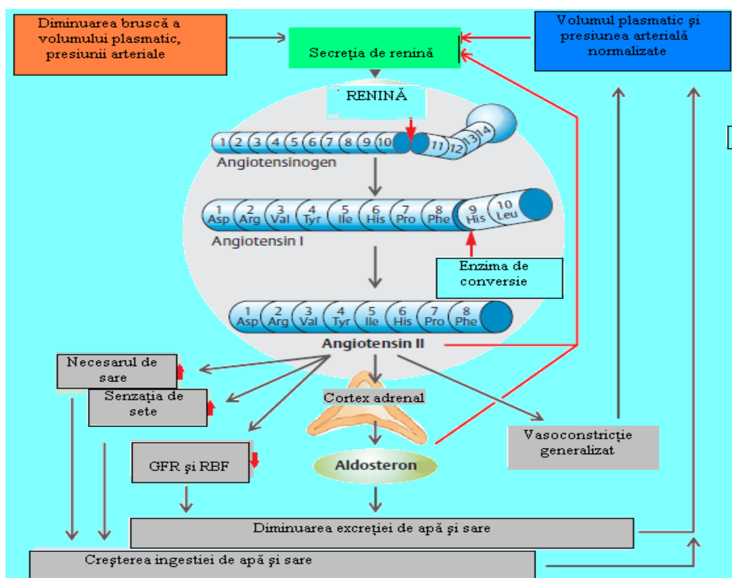


Fig. Sistemul renină-angiotensină-aldosteron, de reglare a presiunii arteriale (adaptare după Silbernagl şi Despopoulos, 2003).

Controlul volemiei se mai face şi printr-un procedeu care din punct de vedere cibernetic, datorită modului cum se face urmărirea elementului reglat, este socotit imperfect. Există la nivelul hipotalamusului, sistemului port şi rinichiului, receptori capabili să sesizeze variațiile presiunii osmotice ale sângelui - osmoreceptorii (BACIU, 1970). Creşterea presiunii osmotice în aceste teritorii, va duce la creşterea secreției de HORMON ANTIDIURETIC, ce determină la rându-i, scăderea eliminării de apă prin rinichi, adică la creşterea volemiei şi la revenirea la normal a presiunii osmotice. Scăderea presiunii osmotice, de obicei datorită reducerii natremiei va determina creşterea secreției de aldosteron, care crescând reabsorbția sodiului reaşează presiunea osmotică sanguină. Prin urmare, mecansimul acesta de reglare al volemiei urmăreşte variațiile acesteia prin intermediului presiunii osmotice, concordanța existentă între cei doi parametri nefiind perfectă. De aceea poate apare uneori hiperaldosteronismul secundar.

Prostaglandinele PGF_2 determină pe lângă vasodilatație şi creşterea eliminării de apă, iar endotelinul acționează la nivel renal în sens natriuretic, urmare a inhibiției transportului activ de Na în tubii proximali şi distali.

Rolul sistemului Kallikreină-kinine în reglarea funcției renale, rămâne încă neclar, dar este evidentă influența kininelor în distribuția fluxului renal şi în excreția apei şi electroliților. Ischemia renală stimulează sistemul kinino-formator al cărui rezultat - plasmokininele - este efectul vasodilatator renal.

Sintetizând, mecanismele de control ale presiunii arteriale, de lungă durată se petrec la nivelul filtrației glomerulare şi reabsorbției tubulare şi se desfăşoară pe cale neurală, enodcrină, paracrină şi autocrină prin influența angiotensinei, prostaglandinelor (metaboliți arachidonici), sistemului renal (kallikreină-kinine), factorului natriuretic atrial, vasopresinei şi endotelinului cu interacțiunile dintre ele.

6.5. MECANISMUL DE FEED-BEFORE

În ansamblu, centrii de reglare ai presiunii arteriale realizează o reglare în circuit închis prin urmărirea elementului reglat. Hipotalamusul şi mai ales scoarța cerebrală chiar dacă primesc şi semnale de la elementul reglat, nu realizează o reglare numai prin urmărirea acestuia, căci la scoarța cerebrală sosesc şi semnale din mediul înconjurător, de aceea la nivelul respectiv se realizează cel puțin o integrare a tuturor semnalelor, care vin de la elementele reglate ale organismului şi mediul înconjurător.

Presiunea arterială face parte dintre elementele care trebuie modificate pentru a putea preveni tulburarea celorlalte elemente, căci de modul în care sunt perfuzate va depinde capacitatea lor de a putea face față factorilor perturbanți. De aceea presiunea arterială nu este reglată numai cu ajutorul mecanismelor de feed-back ci şi cu ajutorul unui mecanism de feed-before (RESTIAN, 1976). Acest lucru se poate efectua atât prin intermediul centrilor de comandă ai mecanismelor de feed-back, cât şi prin acțiunea directă asupra organelor de execuție care acționează asupra elementelor respective. Mecanismele de reglare ale presiunii arteriale în momentul în care vor primi şi informații din afara organismului, se transformă din nişte mecanisme de feed-back în mecansime de feed-before.

Căile capabile să acționeze direct asupra organelor de execuție coboară din cortexul motor împreună cu tractul corticospinal, direct în coarnele laterale ale măduvei spinării, stimulând neuronii postganglionari ai nervilor simpatici. Spre exemplu, se poate determina o creştere anticipativă a perfuziei sanguine în musculatura care va avea nevoie de mai multe substanțe energetice, înaintea unui concurs atletic, prin mecanismul de tip feed-before. Acesta nu urmăreşte ordinea strictă a unui anumit element, aşa cum face mecanismul de tip feed-back, ci mai ales ordinea generală a întregului organism.

Mecanismul de feed-before nu poate funcționa însă, perfect, neasigurând o ordine perfectă a elementelor sale, fapt pentru care poate fi tulburat chair mai uşor decât un mecanism de tip feed-back. S-a arătat că hipertensiunea arterială esențială este de fapt rezultatul tulburării mecanismelor de feed-back, care ar trebui să corecteze, dar mai ales al mecanismului de feed-before, care ar trebui să prevină variațiile prea mari ale presiunii arteriale (RESTIAN, 1976). Suprasolicitarea informațională este suficientă pentru a tulbura mecanismul de feed-before, limitat în prelucrarea informațiilor.

6.6. EFICIENȚA MECANISMELOR DE REGLARE A PRESIUNII ARTERIALE ÎN CONCEPȚIA CIBERNETICĂ A LUI GUYTON

Într-o lucrare, GUYTON şi colb. realizează un model cibernetic al reglării PA. Dintre toți fatorii care intervin în această reglare, cel cu ponderea cea mai mare, pe considerente

matematice, pare a fi cel realizat de relația aport hidroelectrolitic - eliminare renală. Se știe că modificarea aportului hidroelectrolitic tinde la modificarea spațiului extracelular şi că menținerea acestuia în limitele fiziologice este realizată prin ajustarea corespunzătoare a eliminărilor renale. Din punct de vedere matematic, sistemul de feed-back realizat are un grad de amplificare infinit; exprimat în termeni fiziologici, acest sistem este capabil să reajusteze PA la valorile inițiale, adică normale. El reglează excreția renală de apă şi electroliți în aşa fel încât să fie egalat aportul, de fapt pînă când rata de modificare a spațiului extracelular devine egală cu zero ($\Delta E / t = 0$). În calculul gradului de amplificare a unui sistem de feed-back se raportează valoarea anomaliei inițiale la valoarea anomaliei finale. În cazul acesta anomalia finală este egală cu zero, întrucât aportul este echilibrat de eliminare, spațiul extracelular revenind la normal.

Orice valoare inițială ar avea anomalia, raportul ei la zero va rezulta în infinit. Prin comparație, gradul de control de amplificare maxim al celorlalte sisteme de control al PA a fost găsit între 10 şi 15. De aici reiese că, pentru controlul pe termen lung al PA, relația aport hidroelectrolitic - eliminare renală are importanța cea mai mare, ponderea ei ajungând practic la 100%.

6.7. ROLUL REACTIVITĂȚII VASCULARE

Respectând principiile definirii noțiunii fundamentale care este reactivitatea (reactualizată ca variabilă fiziologică), reactivitatea vasculară traduce devierea, în sensul creşterii - descreşterii - tonusului vascular bazal expus factorilor stresanți. Interesează în mod deosebit noțiunea de hiperactivitate vasculară.

Hines şi Brown, autorii cunoscutului "test la rece", au pornit de la ipoteza unei reactivități vasculare intrinseci crescute a hipertensivilor la stimuli nervoşi sau umorali presori, cu mai multe decenii în urmă. Observații ulterioare au confirmat faptul că reactivitatea fibrei musculare netede este crescută în hipertensiunea arterială esențială.

Actualmente, conceptul de hiperreactivitate vasculară este considerat ca o anomalie intrinsecă a celulei muscualre netede a vasului, cu implicații în procesul energetic al contracției şi relaxării musculaturii netede din pereții vaselor. Anomalia afectează întregul sistem arterial, dar predomină la nivelul vaselor de rezistență - arteriolele.

Creşterea reactivității vasculare poate fi înțeleasă fie ca un răspuns anormal vasoconstrictor la stimuli normali (neurogeni, umorali, miogeni), fie ca un răspuns normal la factori anormali de mediu. Recent, la hipertensivi şi la copiii nehipertensivi ai acestora s-a constatat o creştere a reactivității vasculare, ca răspuns la stimularea cu noradrenalină, sau angiotensină II.

Pînă acum nu s-au stabilit metode de apreciere cantitativă a activității vasculare la un stimul standard. Experimental, pe preparate vasculare izolate, s-a cercetat răspunsul presor al muşchiului neted vascular la diferite substanţe presoare, stabilindu-se şi o scală a răspunsului vasopresor: angiotensină II > serotonină > vasopresină > noradrenalină > adrenalină.

La om, s-au confirmat în mare parte, datele obținute în hipertensiunea experimentală. S-a demonstrat creşterea reactivității vasculare la bolnavii cu HTAE şi chiar la copiii nehipertensivi ai acestora, modificare ce lipseşte în hipertensiunile secundare. Administrarea de diuretice scade reactivitatea vasculară a hipertensivilor, în timp ce administrarea de sare, chiar în cantități mici, sau de aldosteron, produce efecte inverse.

O serie de argumente sugerează că hiperreactivitatea vasculară precede sau acompaniază dezvoltarea hipertensiunii, iar în alterarile structurale care se produc mai tîrziu la nivelul pereților vascualri, reprezintă probabil modificări adaptative la regimul presional crescut din sistemul arterial. Hiperreactivitatea vasculară inițială este independentă de nivelul presiunii arteriale, după cum reiese din constatarea că, încercarea de a proteja vasul prin reducerea presiunii nu scade reactivitatea vasculară la animalele de experiență.

Mecanismele care stau la baza hiperreactivității vasculare sunt de ordin molecular şi țin de: funcția membranei celulare, interacțiunea dintre calciul liber intracitoplasmatic şi sistemul de contracție-relaxare al musculaturii netede, distribuția intracelulară a nucleotidelor ciclice, interacțiunea dintre agoniştii şi receptorii vasculari, integritatea morfofuncțională a endoteliului vascular. Toate mecanismele celulare implicate în creşterea reactivității celulelor musculare netede din pereții vasculari sunt intercorelate şi acționează în asociere, avândca rezultat final creşterea acesteia.

În esență, conform datelor actuale, se poate afirma că în patogenia hipertensiunii intervine creşterea reactivității vasculare, condiționată de alterarea concentrațiilor electrolitice din celulele musculare netede ale pereților vasculari şi ândeosebi ale Na, K, Ca. Modificările de transport transmembranic ale ionilor menționați se pare că preced dezvoltarea HTAE şi că ar avea o condiționare genetică. Alterările structurale vasculare apar ulterior şi sunt adaptative amplificând reactivitatea vasculară, participând la menținerea sau/şi progresiunea rezistenței vasculare periferice crescute, care devine astfel principalul mecanism patogenetic al HTAE.

1. VARIAȚII ALE PRESIUNII ARTERIALE.

1.1. VARIAȚIILE FIZIOLOGICE ALE PRESIUNII ARTERIALE.

1.1.1. VARIAȚIA PRESIUNII ARTERIALE CU EFORTUL FIZIC.

Complexitatea relației PA cu efortul fizic va fi prezentată într-un capitol aparte. Respectând însă, logica acestei lucrări, voi menționa aici câteva idei.

Exercițiul fizic reprezintă factorul care influențează cel mai constant şi cel mai mult valoarea PA. Modificările acesteia depind, mai întîi, de masa musculară antrenată în efort şi apoi de tipul exercițiului fizic efectuat.

În cursul unui efort fizic, PAS ar putea creşte la valori de 180-200 mmHg, iar PAD la 100-120 mmHg. De reținut că în cursul unui efort considerat ca uşor sau moderat PAD ar putea rămâne constantă sau chiar să scadă. Imediat după efort, PAS scade la valori normale sau sub aceste valori, revenind la normal in 1-4 minute. Această scădere tranzitorie a PA este pusă în seama relaxării bruşte a muşchilor abdominali cu reținerea temporară a unui volum important de sânge în "rezervoarele venoase", ceea ce induce o scădere a debitului cardiac prin reducerea întoarcerii venoase. Normalizarea valorilor PA are loc rapid, urmare a fenomenului consecutiv al vasoconstricției.

1.1.2 VARIAȚIA PRESIUNII ARTERIALE CU VÂRSTA.

1. Creşterea valorilor presionale odată cu vârsta nu este un fenomen valabil pentru toți indivizii, observându-se faptul că, unele persoane care la 50 ani aveau valori presionale crescute, se înscriau încă de la 25 ani la limita superioară a distribuției valorilor normale ale presiunii arteriale. Pornind de la această observație, astăzi se consideră că indivizi care la vîrste tinere au valori presionale la limita superioară a normalului, comportă un risc semnificativ mai mare de a face ulterior boala hipertensivă, față de restul populației de aceeași vârstă, dar care are valori presionale spre limita inferioară a normalului.

Frecvența hipertensiunii arteriale (în particular esențială) creşte cu vârsta, grupa cea mai afectată fiind cuprinsă între 50 şi 60 de ani, iar manifestările clinice apar de regulă după 40 ani. De asemenea, hipertensiunea arterială este mai frecventă la bărbații sub vârsta de 50 ani decât la femeile din aceeaşi grupă de vârstă. După vârsta de 50 ani, raportul se inversează, fenomen determinat, probabil, de modificările endocrine specifice femeii în perioada preclimacterică şi climacterică şi care ar putea explica şi coincidența existentă între debutul hipertensiunii esențiale şi instalarea menopauzei.

1.1.2.1 PRESIUNEA ARTERIALĂ LA VÂRSTNICI.

Seminarul de la Kiev din 1963 distinge următoarele etape gerontologice:
- 45-59 ani - perioada de tranziție
- 60-75 ani - preioada omului vârstnic
- 75-89 ani - perioada omului bătrân
- peste 90 ani - longevitatea

Fibrele elastice şi de colagen reprezintă textura de bază a sistemului arterial. În procesul involutiv de vârstă, elementul esențial este reprezentat de alterarea țesutului elastic, ceea ce explică localizarea cu predilecție a modificărilor îmbătrânirii pe arterele mari. Cu înaintarea în vârstă nu se mai modifică procentul de elastină în peretele arterial, dar calitățile fizice ale acesteia sunt profund influențate şi de faptul că procesului degenerativ de vârstă i se asociază creşterea conținutului în calciu, rezultând o impregnare calcică difuză a peretelui arterial (pînă la 7% în cel de-al 8-lea deceniu). Faptul este semnificativ pentru formarea de plăci calcare subintimale în ateroscleroză.

Țesutul muscular pare a fi atins în mod egal de procesul de degenerescență, fibrele colagene devin numeroase cu vârsta, înlocuind atât fibrele musculare cât şi pe cele elastice degenerate.

Sub raport funcțional au fost descrise următoarele modificări legate de vârstă:

1. o scădere moderată în velocitatea scurtării unităților contractile, probabil datorită activității ATP-azei;
2. scăderea duratei contracției şi prelungirea duratei relaxării produsă probabil de scăderea calciului în reticulul sarcoplasmatic sau de scăderea velocității eliberării calciului din reticul;
3. relaxarea prelungită face ca presiunea diastolică-ventriculară să fie mare pentru o perioadă mai lungă şi ca urmare poate fi compromis fluxul sanguin subendocardic în prezența cardiopatiei ischemice;
4. hipertrofie ventriculară stângă datorită creşterii lucrului inimii, secundar pierderii elasticității vaselor mari;
5. creşterea moderată a volumului telediastolic;
6. creşterea intervalului între deschiderea valvei aortice şi închiderea valvei mintrale;
7. scăderea vitezei umplerii rapide ventriculare datorită încetinirii relaxării;
8. scăderea cu vârsta a răspunsului inotrop la catecolamine.

Remanierea involutivă a sistemului vascular, principala caracteristică fiind diminuarea elasticității, are expresie pe plan clinic şi în modificarea principalelor constante fizice şi hemodinamice. Capacitatea sistemului vascular de distribuție se măreşte, rezervorul elastic al aortei se modifică, rezistența periferică creşte. Indicatorii hemodinamici: tensiunea arterială, presiunea pulsului (diferențială), complianța şi impedanța arterială, relația tensiune arterială sistolică - presiune arterială diastolică - travaliul cardiac, exprimă noul echilibru cardiodinamic. Munca inimii (minut-volumul x frecvența cardiacă x tensiunea arterială sistolică) este funcție de complianța aortică şi impedanța la ejecția ventriculară stângă.

Interrelația şi valoarea parametrilor hemodinamicii de vârstă, explică unele date de fiziologie, printre care:

- tendința de creştere, după vârsta de 30-40 ani, a curbei presiunii arteriale sistolice. Pierderea elasticității vaselor mari ar trebui să se însoțească de o scădere compensatorie a presiunii diastolice, ceea ce în majoritatea cazurilor nu se întîmplă. Aceasta presupune că şi alți factori, în afara modificării complianței arteriale, intervin în hipertensiunea geriatrică
- presiunea pulsului (diferențiată), creşte indiferent de valoarea presiunii arteriale medii, în funcție de creşterea minut-volumului, sau a rezistenței periferice
- travaliul cardiac rămâne crescut la vârstnic, în pofida reducerii presiunii diastolice sau a unei ejecții normale

Cu înaintarea în vârstă, vasele superficiale (humerale, temporale) şi viscerale se alungesc, traiectul devine sinuos şi consistența pereților creşte În general se acceptă că: la vârsta a treia, valorile normale ale presiunii arteriale sunt de 160 mmHg pentru PA sistolică şi de 90 mmHg pentru cea diastolică. Aceste cifre au o valoare statistică şi fiecare vârstnic îşi are propriile valori ale presiunii arteriale. La marea majoritate a vârstnicilor, valorile cresc, în procent mai mare la femei decât la bărbați. La o categorie de bătrâni, în proporție redusă, presiunea sanguină nu se modifică cu vârsta.

Presiunea arterială sistolică creşte pînă în jurul vîrstei de 70 ani; presiunea diastolică are tendința de uşoară creştere pînă în jurul vîrstei de 60 ani, după care cifra rămâne constantă, sau poate prezenta uşoară scădere. La măsurătorile directe s-au constatat valori mai scăzute comparativ cu măsurătorile indirecte; pseudohipertensiunea arterială, se referă în special la valoarea indirectă, uşor supraevaluată a presiunii diastolice.

În plan fiziopatologic, senescența arterială se caracterizează în primul rând prin pierderea elasticității, iar hemodinamic prin alterarea principalilor parametri ai circulației: rezistența activă şi pasivă, complianța şi impedanța. Dispariția fazei elastice a peretelui vascular antrenează modificări severe ale regimului circulator. Elementele compensatorii intră în joc şi se opun tendinței de intermitență a circulației sanguine.

Pînă în cel de-al 6-lea deceniu diminuarea elasticității este total compensată prin lărgirea vaselor şi creşterea masei sanguine, acelaşi mecanism asigurând şi menținerea tensiunii şi nivelului presiunii diastolice. Sistemele de reglare-blocaj de la nivelul endarterelor, venelor şi anastomozelor prezintă o degenerescență progresivă din deceniul al cincilea. Sistemul vascular de distribuție, cu o structură predominant elastică, prezintă o creştere marcată a capacității. Rezervorul energiei elastice al aortei şi vaselor mari, se transformă treptat într-un tub mai mult sau mai puțin rigid, prin care forța elastică se transmite nestingherită în periferie. Din acest punct de vedere, creşterea rezistenței periferice cu vârsta este salutară pentru patul capilar.

Modificările morfo-funcționale ale aparatului circulator determină şi explică o creştere a presiunii arteriale începând cu decada a şaptea. Vârsta este unul din factorii cu care se pot corela valorile crescute ale presiunii arteriale. Din punctul de vedere al presiunii arteriale, normalul este o valoare dinamică, în discuția căruia trebuie să se ia în considerație variații individuale, interindividuale, intergrup. Cercetări efectuate pe grupe mari de persoane sănătoase par să confirme faptul că presiunea arterială creşte cu vârsta. În cadrul Institutului de Geriatrie Bucureşti s-a arătat că presiunea sistolică creşte pînă în decada a opta, valorile medii fiind de 156 mmHg la bărbați şi de 168 mmHg la femei, după care se remarcă o uşoară scădere.

O limită între presiunea arterială normală şi cea patologică la vârstnic şi la bătrân, mai mult decât în orice alt domeniu, este greu de stabilit. Rezistența periferică crescută face să crească presiunea minimă, iar lipsa de elasticitate a pereților arteriali de calibru mare şi mediu determină valori crescute ale presiunii maxime. Presiunea medie diastolică tinde să crească pînă la vârsta de 65 ani, ulterior valoarea se menține constantă sau chiar are tendință la scădere (COLANDREA şi colab. - pe un studiu pe 3245 pensionari)

Sunt observații după care, la unele categorii de populații, presiunea arterială nu creşte cu vârsta. Valorile normale unanim admise de la care trebuie să pornim în aprecierea deviațiilor presiunii arteriale la vârstnici şi bătrâni, sunt de 160 mmHg pentru tensiunea sistolică şi 90 mmHg pentru cea diastolică. După Anderson şi Cowan limita superioară a tensiunii diastolice, pentru toate vîrstele şi cele două sexe, este de 103 mmHg; presiunea medie sistolică la bărbați

între 60-69 ani ar fi de 151 mmHg şi de 173 mmHg între 85-89 ani. La femeile de aceeaşi vârstă, 158 mmHg la prima categorie şi 184 mmHg la cea de-a doua.

Un aspect patogenic de mare importanță la bătrâni este cel al relației hipertensiunii arteriale / arterioscleroză. Deşi boli independente, ele pot coexista, condiționându-se în grade variabile, ceea ce influențează manifestările clinice şi particularitățile hemodinamice. Hipertensiunea arterială îşi are cauza şi răsunetul dominant în sectorul arteriolar, în timp ce arterioscleroza interesează trunchiurile arteriale de calibru mare şi mediu. De fapt, prin consecințele sale hemodinamice, hipertensiunea arterială este practic constant însoțită de arterioscleroză, iar patologia cardiacă a bătrânului este în majoritatea cazurilor (după Whitte 80-85%), consecința însumării efectelor hipertensiunii arteriale şi arteriosclerozei.

Prevalența hipertensiunii arteriale creşte la vârstnici: 30% din populația între 65-74 ani are valori mai ridicate ale tensiunii arteriale (Schwartz P., Wolfe K.). În cadrul tipurilor de hipertensiune arterială la vârstnici, sunt autori care disting HTA sistolică, esențială şi secundară. În hipertensiunea geriatrică predomină formele de HTA sistolică, HTA sistolo/diastolică şi HTA endocrină.

Hipertensiunea arterială sistolică: diminuarea elasticității aortei, creşterea rezistenței periferice prin hialinizarea arteriolelor precapilare, determină modificări hemodinamice relativ specifice pentru HTA a vârstnicului. Alterările degenerative de la nivelul crosei aortice şi a sinusului carotidian reduc sensibilitatea baroreceptorilor şi perturbă adaptibilitatea la variațiile de poziție ale presiunii arteriale. Renina plasmatică are tendința de scădere cu vârsta (mai accentuată în cazul creşterii presiunii arteriale), ca urmare a involuției glomerulare şi a resorbției crescute de sodiu; în acelaşi timp se remarcă o creştere a tonusului funcțional simpatic. Vârstnicii au niveluri crescute ale noradrenalinei şi răspunsuri adrenergice mai prompte.

Activitatea adrenergică crescută cu vârsta, retenția de sodiu, modificarea baroreceptorilor, tendința la bradicardie a bătrânilor şi diminuarea complianței vasculare, determină creşterea presiunii arteriale la vârstnici şi diferențiază HTA sistolică de HTA esențială care se dezvoltă între 40 şi 50 ani. Supraadăugarea procesului aterosclerotic asociază HTA sistolică cu o incidență crescută a accidentelor vasculare cerebrale şi coronariene.

Clinic, HTA sistolică se caracterizează prin presiune sistolică crescută şi diastolică normală. Labilitatea tensională reprezintă una din particularitățile importante ale HTA la vârstnici; fluctuațiile survin în funcție de starea amoțională, activitatea fizică, ortostatism. Uneori pot apărea ascensiuni mari ale presiunii arteriale sistolice. Diagnosticul de HTA sistolică se va face numai după măsurători multiple ale presiunii arteriale.

În patologia HTA sistolo-diastolice a vârstnicului se incriminează un mecanism asemănător HTA esențiale a adultului: o sensibilizare crescută a centrilor vasomotori medulari şi atero/arterioscleroză. Un titru scăzut al concentrației de renină se corelează cu un risc scăzut al accidentelor cerebrale şi cardiace. HTA sistolo-diastolică poate să îmbrace o formă uşoară (PAS > 170 mmHg - PAD 95-105), medie (PAS >170 - PAD 105-115) şi severă (PAS>170, PAD>115). Etiologie: HTA esențială, atero/arterioscleroza,cauze renale (glomerulonefrite, pielonefrite, hipertrofie de prostată, calculi renovezicali, cistite, tumori, obstrucții ale arterelor renale).

Hipertensiunea arterială secundară. După 60 ani, HTA cu evoluție rapidă severă, sugerează o boală renală sau renovasculară. În formele paroxistice, însoțite de transpirație, paloare, palpitații se va suspecta un feocromocitom.

1.1.2.2 CLIMACTERIUL (MENOPAUZA) ŞI PRESIUNEA ARTERIALĂ.

Climacteriul (menopauza) reprezintă o perioadă de tranziție între etapa de activitate genitală şi cea de linişte genitală a femeii, o perioadă între maturitatea genitală şi diminuarea funcțiilor normale ale ovarelor, o perioadă de adaptare neurohormonal metabolică de "tranziție" către perioada vârstnică.

Durata perioadei climacterice este în jur de 15 ani, se întinde înre 45 şi 60 ani.

Două constatări de natură statistică au impus studiul comportamentului presiunii arteriale în climacteriu şi încercările de lămurire a cauzelor modificărilor presionale în această perioadă:

a) pînă în jurul vîrstei de 50-55 ani hipertensiunea arterială predomină la sexul masculin, iar

b) după această vârstă procentele tind să se echilibreze, chiar să încline spre sexul feminin. Pe de altă parte, HTA este cu mult mai frecventă la femeile ce au avut menopauza mai devreme. Într-o primă instanță s-a sugerat ideea unei protecții dată de estrogeni înainte de menopauză. În schimb studiile experimentale concluzionează că estrogenii administrați ca medicamente sunt cunoscuți ca factori de risc în creşterea presiunii sanguine, iar contraceptivele orale cu conținut estrogenic produc ocazional creşterea presiunii arteriale și aceasta revine la normal după oprirea tratamentului contracepției, persistența fiind de altă natură.

Relația între hipertensiunea arterială şi administrarea contraceptivelor orale, apare la femeile care, în prealabil, au fost normotensive. Creşterea presiunii arteriale apare după folosirea timp de cel puțin şase luni a acestor preparate estrogenice. Este mai ales sistolică şi moderată, dispare la întreruperea administrării drogului şi apare odată cu reluarea administrării lui. În plus, contraceptivele orale pot agrava o hipertensiune arterială de altă natură, preexistentă.

Atât hormonii estrogeni cât şi progesteronul sintetic produc retenția de sodiu cu creşterea volumului plasmatic. Estrogenii cresc biosinteza, la nivelul ficatului, a substratului proteic pe care acționează renina. În prezența unor cantități mari de substrat, renina generează mai multă angiotensină, chiar atunci când ea se secretă în cantități mai mici. În plus, viteza cu care este generată angiotensina creşte. Mărirea concentrației de angiotensină stimulează secreția de aldosteron, hormon care produce retenția de sodiu şi, odată cu acesta, de apă. În acelaşi timp, cantități mai mari de angiotensină II provoacă vasoconstricție arterială cu creşterea rezistenței periferice. S-a constatat că 5% din femeile care folosesc contraceptivele orale şi dezvoltă o hipertensiune arterială în cursul administrării acestora, au o mare sensibilitate la mecanismul renină-angiotensină-aldosteron.

Hipertensiunea de climacteriu este din punct de vedere clinic solitară are maxima extrem de labilă, nu este evolutivă şi creşte la emoții. Examenul fundului de ochi, explorările renale, electrocardiograma, sunt la limite normale. Este reversibilă şi cedează la tratamentul cu sedative. Trebuie menționat că tulburările endocrino-metabolice de menopauză afectează atât glanda tiroidă cât şi corticosuprarenala cu implicații asupra valorilor tensiunii arteriale. În plus, HTA de menopauză se poate suprapune pe o HTA preexistentă, iar GUY LARACHE şi HIRSCH atribuie o certă valoare obezității şi tulburărilor psihice în realizarea HTA în

climacteriu. Diferiți autori afirmă cifre variabile (Perrin 13-20%, Maronov 50%) privind procentul femeilor care fac HTA dintre cele care intră în climacteriu. Este o hipertensiune sistolică moderată ondulatorie (valorile diferă de la o zi la alta, cresc la emoții și la data presupusă a ciclului menstrual) este o HTA izolată, mai puțin pe plan obiectiv.

În menopauza artificială frecvența HTA este de 25-27% iar 19% din HTA ale femeilor ar avea o dependență funcțională și cronologică cu menopauza. Prăbușirea estrogenilor nu constituie prin ea însăși o cauză exclusivă a HTA. Scăderea estrogenilor duce însă, printre altele, și la scăderea acțiunilor lor de tampon pe sistemul neuro-endocrin cu o reactivitate crescută a sistemului nervos avândconsecință o adaptare deficitară a individului la mediu.

Prognosticul HTA de menopauză este favorabil. Rar se complică cu hemiplegii tranzitorii, HTA malignă. Nu pare specifică acestei vîrste, dar apare frecevnt în această perioadă deoarece factorii de risc sunt mai frecvenți: stressul psihic, diabetul zaharat, obezitatea, vârsta, modificările metabolice, endocrine, etc.). Mulți autori nici nu consideră menopauza ca factor de risc în HTA, deși clinica, dozările paraclinice hormonale și experiențele pe animale sugerează că integritatea funcțională a gonadelor feminine ar putea avea un rol protector față de apariția HTA.

Definirea HTA la femeile în climacteriu este cu atât mai dificilă, cu cât însăși definirea presiunii arteriale normală, la aceste vîrste este dificilă. O parte din autori se opresc la cifrele manometrice, iar alții afirmă că presiunea arterială normală constituie nivelul presional la care un individ este perfect adaptat hemodinamic și metabolic. Harlon constată că presiunea arterială sistolică cu vârsta, este condiționată de nivelul său inițial.

Atât clinic cât și etiopatogenic se impune deosebirea între două grupuri mari de hipertensiune arterială, după cum creșterea presiunii arteriale interesează numai presiunea sistolică cât mai ales presiunea diastolică.

Cum controlul presiunii arteriale se face printr-un complex sistem de reglare, din care face parte: sistemul nervos central, sistemul nervos vegetativ, glandele endocrine, factorii umorali elaborați de rinichi sau alte structuri, iar toate acestea cunosc modificări în menopauză (evidențiate sau nu prin testele clinice și paraclinice existente) se afirmă că ar fi implicate în apariția HTA.

Hipertensiunea arterială sistolică predomină în menopauză și se datorează cauzelor ce cresc debitul cardiac și/sau scad elasticitatea vaselor mari. Are însă, o semnificație clinică redusă, deoarece nu produce modificări importante la nivelul aparatului circulator sau în alte organe. HTA sistolică izolată este raportată în jurul vîrstei de 55 ani, în procent de 6-10% și procentul crește după 65 ani, atât modificările psihice adaptative în menopauză cât și modificările endocrino-metabolice determină ca frecvența ei să crească.

Hipertensiunea diastolică prezintă ca factor patogenic comun, creșterea rezistenței vasculare periferice totale și se subîmparte în: hipertensiunea arterială esențială și secundară, cauzată de boli ce pot fi depistate prin examenul clinic și paraclinic (boli renale, endocrine, sistem nervos, boli cardio-vasculare, medicație cu efect hipertensiv). Debutul clinic al hipertensiunii la femei coincide adesea cu menopauza.

Să mai precizăm că alături de multele manifestări clinice ale perioadei climacterice, crește moderat presiunea arterială, bolile cardio-vasculare cresc numeric iar adapatabilitatea la efort a inimii scade, debitul sistolic scade (după Schmit cu 1% pe an de vârstă).

Fenomene de modificări ale debitului coronarian şi pusee hipertensive, puse în evidență în timpul perioadelor de activitate intelectuală intensă şi ostilitate, sunt mai marcate la femei în menopauză. Tradițional, coronaropatul este un bărbat, coronaropatia pare mai severă la femeie în menopauză decât la bărbat şi 1/2 din decesele de origine cardiacă care survin anual în SUA,. consemnează femei,

Căderea estrogenilor în momentul menopauzei este responsabilă de o instabilitate vasomotorie care ar putea favoriza hipertensiunea şi vasoconstricția coronariană. Reactivitatea presională este net mai marcată la femeia în menopauză, decât la femeia activă sau la bărbat. Ostilitatea, corelată cu reactivitatea presională, este mai strâns legată cu apariția episoadelor de disfuncții cardiace, în cursul vieții cotidiene, la femeie, față de bărbat.

1.1.3. VARIAȚIA PRESIUNII ARTERIALE CU SEXUL

Sexul nu reprezintă un factor determinant al presiunii arteriale şi dobândeşte valoare numai în corelație cu alți factori de risc şi în contextul bolilor cardiovasculare, în cazul nostru, a hipertensiunii arteriale. Astfel, în copilărie, creşterea semnificativă a valorilor PA, odată cu vârsta, aspect valabil în particular, pentru PAS la ambele sexe; creşterea este mai accentuată în adolescență şi pentru sexul masculin ceea ce explică diferențele fiziologice de PA între sexe, la adultul tânăr. Creşterea anuală medie a PAS, de la naştere şi pînă la 20 ani este de aproximativ de 2mmHg pentru sexul masculin şi de aproximativ 1mmHg pentru sexul feminin; între 10 şi 14 ani, sporul mediu anual este mai pronunțat.

Și cifrele medii ale PAD cresc în paralel cu vârsta, dar mai puțin pronunțat și - se afirmă - fără mari diferențe între sexe (valori medii anuale de aproximativ 0,5 - 1 mmHg).

O uşoară diferență între valorile PA ale celor 2 sexe, în favoarea sexului masculin, se constată pe tot parcursul vieții.

În contextul hipertensiunii arteriale se remarcă însă, incidența şi severitatea mai mică a HTA la femei pînă la menopauză, pentru ca apoi să fie mai frecventă, față de bărbați, mai ales în țările industrializate.

De Backer afirmă, în contextul general al bolilor cardiovasculare, că, de fapt, după 50 ani nu creşte procentul la femei, ci diminuă la bărbați.

Diferența de dinaintea vîrstei de 50 ani este legată de unii autori, de particularitățile hormonale feminine (nivelul mai ridicat al estrogenilor), iar alții de relativa hipovolemie secundară pierderilor menstruale lunare.

1.1.4. VARIAȚIA PRESIUNII ARTERIALE CU RASA

Relația PA cu rasa a rezultat în urma studiilor epidemiologice care au arătat o incidență şi o prevalență crescute a hipertensiunii şi a formelor severe ale acestei boli la populația de culoare din America de Nord. Datorită unor cercetări mai vechi care au semnalat incidențe foarte mici ale hipertensiunii la populația de culoare din Kenya şi Africa de Est, a existat tendința ca şi constatările din America de Nord să fie puse în legătură cu stresul şi condițiile civilizației industriale de acolo. Ulterior însă, s-a semnalat incidența crescută a hipertensiunii, chiar mai crescută decât în SUA, la populațiile de culoare din Africa de Vest, Congo, Liberia, Nigeria, la populațiile Bantu, Insulele Bahamas.

Întrucât populația de culoare din Amrica Centrală şi de Nord este descendentă din aceste popoare, fenomenul capătă şi o evidentă semnificație genetică. În acelaşi timp s-a

constatat şi o sensibilitate la sare prezentă la un procentaj mai mare la populația neagră față de cea albă, de pe continentul american. Şi acest fenomen ar putea explica cele afirmate mai sus.

Iată, după WEIR şi o schemă a datelor fiziologice în funcție de: rasă, greutate şi vârstă:

Pacienți negri	**Pacienți obezi**	**Pacienți tineri**	**Pacienți vârstnici**
↓ DC	↑ DC	↑ DC	↓ DC
↑ RPT	↓ RPT	RPT normală	↑ RPT
↑ Volum plasmatic, activitate reninică, sensibilitate la sare	↑ Volum plasmatic	↓ Volum plasmatic normal	↓ Volum plasmatic
↓ Flux sanguin renal	↓Activitate reninică, sensibilitate la sare	↑ Sistemul RAA / activ. adrenergică	↓Sistemul RAA, activit. adrenergică, sensibilitatea la sare
↑ HVS	↑ Presarcină		↑ HVS
	↑ Activitatea SNS		↓ Flux sanguin renal

Legendă:

DC = debitul cardiac
RPT = rezistența periferică totală
HVS = hipertrofia ventriculară stângă
SNS = sistemul nervos simpatic
RAA = renină-angiotensină-aldosteron
↑ = creştere
↓ = scădere

1.1.5. VARIAȚIA PRESIUNII ARTERIALE CU GREUTATEA CORPORALĂ

Fără a depăşi cadrul strict al greutății corporale (voi reveni la "OBEZITATEA" - ca factor de risc hipertensiv) precizez că legătura presiunii arteriale cu aceasta este de acum indiscutabilă. În acest sens amintesc câteva constatări:

- PA este riguros legată de masa adipoasă, pentru "fiecare kilogram în plus", PA creşte cu aproximativ 1 mmHg
- studii comparative la subiecți normoponderali față de supraponderali au arătat că aceştia din urmă au PA cu 7,5 mmHg (în medie) mai mare decât normoponderalii
- studii longitudinale au dovedit o corelație semnificativă a creşterii presionale paralel cu greutatea corporală, creştere mai mare la cei cu cu un grad mai crescut de obezitate
- greutatea medie a hipertensivilor depăşeşte cu aproximativ 15% pe cea a normotensivilor
- aproape jumătate din hipertensivi au o greutate corporală excesivă

- reducerea ponderală antrenează o diminuare semnificativă a cifrelor presionale, uneori peste valorile obținute prin tratament medicamentos

1.1.6 VARIAȚIA PRESIUNII ARTERIALE CU POZIȚIA CORPULUI.

Modificarea direcției de aplicare a vectorului gravitațional sau a valorii lui afectează repartiția masei de sânge circulant, schimburile electrolitice, activitatea motorie, metabolismul intermediar și energetic, structura tisulară, în funcție de intensitatea solicitării.

Diferitele solicitări gravitaționale se repercutează în primul rând asupra circulației sângelui. Masa sanguină se deplasează în direcția vectorului gravitațional încât în diferite regiuni ale organismului se acumulează în primul rând sânge venos, datorită extensibilității venelor, fiind astfel afectată presiunea sanguină. Efectul este mai intens în accelerația gravitațională longitudinală pozitivă.

Scăderea presiunii din zonele reflexogene mari, a conținutului sanguin de oxigen, precum şi excesul de bioxid de carbon şi de ioni de hidrogen activează numeroase mecanisme reflexe care restabilesc echilibrul hemodinamic şi aportul tisular de oxigen, căruia practic îi sunt subordonate toate mecanismele tensioreglatorii.

Modificarea poziției corporale schimbă direcția de aplicare a vectorului gravitațional, aspect care se repercutează în primul rând asupra volumului de sânge circulant din vene. Efectul cel mai important este realizat prin schimbarea poziției CLINOSTATICE în ORTOSTATISM şi invers, datorită distanțelor mari dintre vasele extremităților inferioare și cord şi a deplasării diafragmului şi organelor abdominale. Reacțiile cardiovasculare şi volumice mențin însă homeostazia presională.

Efectul gravitației asupra circulației influențează atât valorile PAS cât şi ale PAD, prin poziția corpului. Astfel, trecerea din clinostatism în ortostatism determină scăderea PAS şi creşterea PAD. Revenirea din ortostatism la clinostatism readuce valorile presionale în cadrul limitelor anterioare schimbării poziției. În primele 10 secunde după ridicarea din ortostatism se produce o scădere a PAS cu 5-20 mmHg, corectată prompt (30 secunde) prin intermediul baroreflexelor declanşate de stimularea baroreceptorilor sinocarotidieni şi aortici. Uneori, PAS este supracompensată, sistola fiind mai mare în ortostatism decât în clinostatism.

Pentru definirea unei stări de hipotensiune, parametrul determinant este diferența între presiunea în ortostatism şi cea în clinostatism. În lumina acestei definiții, hipotensiunea corecțională şi cea legată de antrenamentul fizic, nu sunt decât variante ale normotensiunii.

De asemenea, manifestările asociate tulburărilor de reglare a circulației se declară, în mod normal, în ortostatism, niciodată în decubit şi sunt cele mai marcate când pacientul culcat se ridică. Toate probele funcționale circulatorii operează conform aceluiaşi principiu, cel puțin în prima etapă. Subiectul examinat este supus influenței unui ortostatism "acut" (sau unei probe corespondente).

Variațiile parametrilor circulatorii în timpul probei (PAD, PAS, PD, puls) sunt cu uşurință controlați şi servesc la aprecierea potențialului reglator al persoanei testate: proba Schellong şi Luderitz simplă şi cu EKG, ortostatismul prelungit, etc. În principiu, nu se admit diferențe mai mari de 20 mmHg, față de valorile inițiale ale presiunilor.

1.1.7. VARIAȚIA PRESIUNII ARTERIALE ÎN EMOȚII.

Trăirile emoționale pozitive sau negative influențează constant valorile PA, mai ales PAS. Aceste modificări apar, în cursul unei emoții puternice, ca urmare a creşterii activității cardiace şi modificării tonusului vascular, prin intermediul mecanismului de reglare nervoasă şi umorală. Descărcările acestor reacții, în practică, se obişnuieşte , pentru stabilirea mai aproape de exactitate a valorilor PA să se determine de mai multe ori, succesiv (5-6), timp de mai multe minute, PA. În acelaşi timp se poate elimina, în nenumărate cazuri, un factor esențial pe care-l creează însuşi consultul medical, de creştere a valorilor PA, "sindromul halatului alb" cum este denumit de către autorii francezi.

Considerând că astfel de manifestări se încadrează în fenomenul reactivității cardiovasculare în stress, voi reveni la abordarea acestui subcapitol.

1.1.8. VARIAȚIA PRESIUNII ARTERIALE ÎN TIMPUL DIGESTIEI.

Chiar dacă modificările PA ce intervin în timpul digestiei nu sunt atât de relevante, influențele asupra valorilor presionale sunt semnificative. Astfel, PAS poate creşte cu 5-10 mmHg pe parcursul a 1-2 ore după un prânz chiar obişnuit, ceea ce are semnificație pentru un hipertensiv, în timp ce PAD este puțin modificată, putând chiar să scadă uşor, datorită vasodilatației de la nivelul organelor digestive, în plină activitate, în digestie. Mai mult chiar, după mesele copioase, vasodilatația poate fi prezentă şi la nivelul structurilor pielii.

1.1.9. VARIAȚIILE CIRCADIENE ALE PRESIUNII ARTERIALE.

La începutul secolului XX Zadek şi Colombo au raportat că presiunea arterială oscilează în cursul unei zile, prezentând valori maxime după-amiază. Între timp numeroase date au confirmat conceptul circadian al ritmului PA, iar mai recent s-au pus în evidență ritmuri circadiene pentru PAS şi PAD.

O serie de lucrări au demonstrat că atât normo- cât şi hipertensivii au un ritm distinct circadian al PA, cu valori maxime în timpul zilei şi minime noaptea, în timpul somnului. Mai mult, hipertensivii prezintă cel puțin şase vîrfuri ale PAM în repaus la pat, majoritatea între orele 6-10, cu un vîrf al PA în zorii zilei (ca şi normotensivii) şi cu al doilea vîrf între orele 13^{30} - 15^{30} (care lipseşte la normotensivi). Deşi media şi amplitudinea PAM în timpul unei zile apare mai ridicată la hipertensivi decât la normotensivi, acrofazele nu diferă semnificativ.

Valorile PAM circadiene sunt diferite la simpaticotonici (130 mmHg) față de vagotonici (112 mmHg) iar pentru echilibrați 117 mmHg, susținând şi prin aceste observații rolul important al sistemului nervos simpatic în reglarea PA, mai ales la schimbările de postură, depleție de volum intravscular şi stress. În paralel s-a demonstrat existența unui ritm circadian bine definit al norepinefrinei plasmatice, atât la normo- cât şi la hipertensivi. Corelate cu norepinefrinemia, valorile PA sugerează că aceasta se regelază, în parte (în timpul zilei) şi de către valorile plasmatice ale norepinefrinei la hipertensivi.

În somn, scăderea valorilor PA este mai marcată în primele ore, după care se produce o creştere treptată pînă în momentul trezirii (fapt care capătă semnificație la hipertensivii aflați sub tratament). Somnul adihnitor, liniştit, produce o scădere a PAS de 15-30 mmHg. În schimb, somnul agitat produce creşterea atât a PAS cât şi a PAD, pînă la valori de 200 mmHg pentru PAS şi 105 mmHg pentru PAD. În cursul dimineții PA se menține ridicată.

2. RESPIRAȚIA ŞI PRESIUNEA ARTERIALĂ

2.1. INFLUENȚA RESPIRAȚIEI ASUPRA CIRCULAȚIEI SANGUINE

Considerate ca două părți ale unui singur sistem funcțional menit să asigure țesuturile cu oxigen, circulația sanguină şi respirația se influențează reciproc. În aceeaşi idee, modificări patologice ale unuia din cele două sisteme, induc modificări asupra celuilalt.

Influența exercitată de către respirație asupra activității aparatului cardio-vascular este de ordin: mecanic, reflex şi neurohormonal.

2.1.1 INFLUENȚE MECANICE.

Efectul presiunii intratoracice asupra circulației venoase: în inspirație, urmare a dilatării cutiei toracice, presiunea aerului din plămâni scade. În expirație, prin micşorarea cutiei toracice, fenomenul este invers. Presiunea intratoracică subatmosferică din inspirație determină dilatarea venelor din torace şi atriului drept, avânddrept consecință creşterea afluxului de sânge spre inimă (returul venos), sângele fiind aspirat din abdomen în torace (ventriculul şi arterele nu sunt influențate datorită pereților mai groşi).

În expirație, presiunea intratoracică crescând, venele îşi reduc diametrul, iar afluxul de sânge spre atriul drept scade.

În al doilea rând, intervine MUŞCHIUL DIAFRAGMATIC, care în inspirație, coboară spre abdomen, determinând o creştere a presiunii intraabdominale, comprimarea organelor şi venelor din abdomen, împingând sângele spre torace şi deci spre cord. În expirație, acest efect se anulează. În cazul practicării respirației forțate, efectele hemodinamice ale respirației asupra circulației sunt mai pronunțate.

Efectul respirației se răsfrânge şi asupra debitului cardiac, PA şi rezistenței periferice, în mod variabil, în funcție de amplitudinea, frecvența şi tipul respirației: respirația de tip abdominal tinde să scadă, iar respirația de tip costal tinde să crească DC. De asemenea, respirația cu mişcări ample şi cu o frecvență mai mică poate să scadă DC, prin împiedicarea întoarcerii venoase. Când frecvența este mai mare, DC creşte.

Presiunea arterială pulmonară şi sistemică scade în timpul inspirului şi creşte în expir: creşterea capacității vaselor pulmonare în inspir reduce fluxul de sânge spre atriul stâng, ceea ce duce la scăderea DC şi a PA în aortă. Expirația, reducând capacitatea vaselor pulmonare, împinge sângele din circulația pulmonară spre inima stângă, crescând DC şi PA sistemică, dacă acest efect nu se anulează prin intervenția altor mecanisme.

2.1.2. INFLUENȚE REFLEXE.

Tonusul vasomotor reprezintă un element important în asigurarea circulației sanguine şi menținerea nivelului presiunii arteriale. În general, domină efectul vasoconstrictor, deoarece centrul nervos vasoconstrictor se conectează cu mai multe formațiuni nervoase decât centrul vasodilatator şi deci poate primi influențe stimulatoare mai multe. În HTA se ajunge de la o predominanță netă a vasoconstricției, efect care joacă un rol important în creşterea PA.

La aceeaşi centri reglatori cardiovasculari ajung şi stimuli din zona pulmonară. Aşa se explică şi influența reflexă a respirației asupra inimii şi vaselor. În inspir, obişnuit, se produce o accelerare a frecvenței cardiace, iar în expir, o rărire a acesteia cu diminuarea PA, efecte posibile datorate nu numai reflexelor de origine pulmonară dar şi unui mecanism central, prin iradierea stimulilor de la centrul respirator, la centrul cardioinhibitor şi vasomotor.

2.1.3. INFLUENȚE UMORALE.

Atât asupra centrilor vasomotori cât şi direct asupra vaselor acționează o serie de substanțe biologic active, inclusiv hormoni circulanți şi locali. Plămânul face parte din organele cu un bogat echipament enzimatic care stochează, activează şi inactivează aceste substanțe: noradrenalina este captată de plămâni, angiotensina I activată iar prostoglandina E inactivată etc. Când mecanismele enzimatice pulmonare sunt depășite, aceste subsatnațe pot trece în circulația sistemică nemodificate, schimbând reacțiile vasomotorii ale organismului.

Bioxidul de carbon acționează asupra centrului vasomotor cât şi asupra miocardului şi musculaturii vasculare. Excesul de bioxid de carbon determină vasodilatație în circulația terminală (capilară şi venoasă). Deficitul de bioxid de carbon în sânge induce o creştere a tonusului vascular în sistemul venos şi capilar. Asupra cordului, scăderea bioxidului de carbon se asociază unei umpleri incomplete a cavităților cu sânge în diastolă, prin scăderea presiunii venoase, urmată de diminuarea DC şi PA.

În ce priveşte oxigenul, în general, influențele sale se manifestă în mod invers față de cele ale bioxidului de carbon.

2.2 TULBURĂRI VENTILATORII ÎN HIPERTENSIUNEA ARTERIALĂ.

Se datoresc fie creşterii tonusului vascular şi rigidității arborelui vasculo-conjuctiv al plămânilor, fie PA crescute în "mica circulație" sau/şi ca urmare a unor spasme ce apar la nivelul vaselor ce irigă centrul nervos din bulb.

Modificările respiratorii cum ar fi: scăderea capacității vitale (în repaos şi efort), a volumelor ventilatorii, a debitelor ventilatorii maximale, a rezervelor funcționale ventilatorii, crează condiții de hipoxie în organism. Ca reacție compensatoare se produc: creşteri ale frecvenței şi amplitudinii ventilatorii, debitului ventilator, coeficientului de utilizare al oxigenului şi echivalentului respirator.

Pentru anularea hipoxiei creşte durata inspirului. Dacă hipoxia este de durată, ea provoacă creşţerea rezistenței periferice prin stimularea centrului vasomotor constrictor. Modificările ventilatorii compensatoare, pe de altă parte, reduc efectul hemodinamic al respirației asupra circulației sanguine periferice. Rezultatul lor înseamnă creşterea şi mai accentuată a PA.

Desigur, în patogeneza HTA, modificările ventilatorii prezentate nu joacă un rol determinant, dar ar putea să joace un rol favorizant în menținerea valorilor presionale crescute. Pe măsură ce boala hipertensivă progresează se amplifică şi modificările pulmonare şi ventilatorii. Corectarea tulburărilor prin gimnastică respiratorie ar putea determina un efect terapeutic antihipertensiv.

Hipercapneea şi hipoxia datorate tulburărilor ventilatorii, duc la o scurtare a duratei apneei voluntare. Dacă se repetă proba apneei de mai multe ori, în condiții normale se constată că durata apneei creşte (proba Izrael). Proba apneei repetate este un bun indicator al stării funcționale a aparatului cardiovascular şi respirator, dacă creşterea duratei celei de-a 3-a apnei depăşeşte cu 20-30 secunde pe cea a primei apnei.

2.3 MECANISMUL DE ACȚIUNE AL EXERCIȚIILOR RESPIRATORII, CU EFECT CIRCULATOR

Rezultă din influența pe care o are respirația asupra circulației sanguine implicând factori: mecanici, reflecşi, umorali.

2.3.1 ACȚIUNEA MECANICĂ.

Este cotată ca cea mai importantă şi rezultă din influența mecanicii ventilatorii asupra circulației sanguine. Un rol important îi revine diafragmului, care în inspir se contractă deplasându-se în jos, spre abdomen, iar în expir se relaxează, înspre torace, fiind un muşchi atât inspirator cîț şi expirator. În inspir micşorează cavitatea abdominală crescând presiunea intraabdominală, viscerele golindu-se de sânge, pe care-l propulsează prin vena cavă inferioară spre inima dreaptă. În acelaşi timp toracele se dilată, micşorând presiunea intratoracică, care la rându-i ajută la aspirarea sângelui în inima dreaptă, prin venele intratoracice dilatate.

În expir, diafragmul se ridică micşorând cutia toracică şi calibrul venelor pulmonare. Crescând presiunea intratoracică, plămânii se golesc de sângele care trece spre inima stângă. În acelaşi timp, scăzând presiunea intraabdominală, venele abdominale se reumplu cu sângele venit din membrele inferioare şi din viscere, apoi ciclul influenței respirației asupra circulației se reia. În exercitarea acestui efect asupra circulației, diafragmul este ajutat de muşchii inspiratori şi expiratori adjutanți.

2.3.2. ACȚIUNEA HEMODINAMICĂ.

Completează acțiunea mecanică. Sub influența presiunii intratoracice şi consecutiv micşorării calibrului vaselor din torace, sângele este expulzat spre inima stângă, care primeşte astfel o cantitate mai mare de sânge decât în cazul respirației normale, ca urmare ventricolul stâng se contractă mai eficient mărindu-şi minut-volumul.

Evacuarea cantității crescute de sânge din ventriculul stâng în expir are importante consecințe hemodinamice: lărgirea calibrului vaselor mari (aortă), mijlocii (artere de distribuție) şi mici (arteriole) efectuând un masaj al acestora, declanşând reflexe hemodinamice. Fie sub influență directă mecanică sau reflexă, tonusul arteriolelor scade, determinând, prin scăderea rezistenței periferice, o reducere a PAD.

2.3.3. ACȚIUNEA REFLEXĂ.

a). Reflexele vagale vasculare au ca punct de plecare baroreceptorii şi chemoreceptorii din peretele arcului aortic, sinusul carotidian şi din pereții altor vase. Stimulul declanşator al acestor reflexe este expansiunea pulsatilă a peretelui aortic şi carotidian, condiții create de creşterea debitului cardiac sistolic şi minut-volumului din timpul exercițiilor respiratorii.

Chemoreceptorii avândca stimul hipoxia produc reacții presoare, dar cum exercițiile respiratorii nu oferă condiții de hipoxie, ci dimpotrivă, încât reducerea tonusului vasoconstrictor lasă cale liberă creşterii tonusului vasodilatator. Impulsurile se transmit prin fibre aferente la ganglionul nervului vag, de unde ajung la centrii vasomotori şi cardiaci.

b). Reflexe respiratorii vagale: impulsurile aferente, pot veni atât din parenchimul pulmonar cât şi din muşchii respiratori, cărora centrii nervoşi din trunchiul cerebral le trimit impulsuri aferente.

Efectul exercițiilor respiratorii se înțelege mai bine ,dacă se ține seama că centrii respiratori (bulbari şi pontini) sunt în vecinătatea centrilor vasomotori cu care au conexiuni simpatice, încât, când centrii respiratori sunt inhibați, vor fi inhibați şi cei vasomotori şi în special centrul vasoconstrictor care este dominant.

În cursul unei expirații ândelungate, atât centrul inspirator bulbar cât şi cel pontin se află în repaus, influențând centrul vasoconstrictor şi obținându-se un efect vasodilatator periferic şi scăderea PA.

2.3.4 INFLUNEȚE CHIMICE.

Constau fie din acțiunea directă a bioxidului de carbon, ionilor de hidrogen şi altor substnațe rezultate din metabolismul tisular şi care modifică echilibrul acido-bazic al organismului, fie indirect prin intermediul centrilor respiratori şi vasomotori influențați de bioxidul de carbon circulant care, prin efect activator, produce vasoconstricție. Diminuarea bioxidului de carbon prin eliminarea mai accentuată în aerul atmosferic, în timpul expirului amplu şi prelungit are efectul de a combate tulburările ventilatoriirezultate prin stimularea exagerată a centrilor respiratori şi implicit al celui vasomotor.

Cât despre beneficiile exercițiilor respiratorii, practicate sistematic, ele realizează în decurs de 3-4 săptămâni o reducere a PA şi îi asigură un nivel constant. Această reducere a PA este de diferite grade, fiind în funcție de nivelul inițial al acesteia. Se ameliorează substanțial funcția rinichiului, normalizând sau ameliorând proba de concentrație şi diluție. Creşte fluxul sanguin renal şi vasodilatația arteriolară.

3. TENSIOMETRIE

4.1 MĂSURAREA PRESIUNII ARTERIALE

În 1732, reverendul S. Halex măsura pentru prima dată presiunea arterială. Peste un secol (1828) medicul şi politehnicianul Poiseuille pune la punct primul tensiometru cu mercur, iar Riva-Rocci în 1896 utiliza principiul contra-presiunii în utilizarea brasardei pneumatice. În 1905 Korotkoff iniția metoda ascultatorie şi de abia în 1920 omenirea avea să dispună de măsurarea curentă a presiunii arteriale, în practica clinică, cu ajutorul tensiometrului cu mercur sau sfiguromanometrului aneroid.

Urmează apoi o epocă în care metodele şi mijloacele utilizate devin tot mai complexe şi modernizate, de la înlocuirea stetoscopului cu un microfon, pînă la programarea şi analizele datorate micro-ordinatoarelor.

4.1.1. TEHNICA MĂSURĂRII CORECTE A PRESIUNII ARTERIALE LA ADULȚI.

I. CONDIȚII LEGATE DE APARATURĂ:

- se preferă manometrul cu mercur; cel aneroid trebuie calibrat la fiecare 6 luni
- manşeta pentru adulții normoponderali: 12,5 cm
- manşeta pentru obezi: 14 cm

II. CONDIȚII LEGATE DE SUBIECT:

- circumstanțe: se evită cafeaua (-1h), fumatul (-15'), medicația adrenergică şi zgomotul în încăpere
- poziția: şezândă (ambulatoriu), culcată sau ortostatism

III. TEHNICA MĂSURĂRII PROPRIU-ZISE:

- manşeta se aplică astfel ca partea sa de cauciuc să acopere cel puțin 2/3 din lungimea şi circumferința brațului; îmbrăcămintea să nu compreseze brațul
- se va palpa artera brahială (2cm sub marginea inferioară manşetei) înainte de aplicarea stetoscopului
- umflarea manşetei se face rapid la 20-30 mmHg peste presiunea la care a dispărut pulsul radial
- decomprimarea manşetei cu viteza de 3 mmHg/sec
- presiunea sistolică = apariția zgomotelor arteriale
- presiunea diastolică = dispariția zgomotelor arteriale
- se vor face trei măsurători consecutive la un interval de 1 minut (atât în clino cât şi în ortostatism); se va reține ultima citire (nu media!). Dacă variația citirilor este peste 10 mmHg, se va face o nouă măsurătoare
- atenția la gaura ascultatorie, la bradicardici şi la cei cu alte tulburări de ritm

4.1.2. METODE ȘI METODOLOGII DE DETERMINARE A PRESIUNII ARTERIALE.

Tehnica expusă mai sus aparţine metodei indirecte de determinare a presiunii arteriale, utilizată curent în practica medicală, are la bază principiul realizării forței oponente cu valoare cunoscută, cu ajutorul unei manşete pneumatice, forță necesară colabării vasului respectiv şi scăderii progresive a acesteia pînă la apariția undelor pulsatile sistolo-diastolice. Valoarea presiunii cu care sângele circulă în sistemul arterial se poate aprecia palpatoriu, ascultatoriu sau oscilometric.

Metoda oscilometrică imaginată de Pachon are la bază observația făcută anterior de Marcy că pulsul arterial prezintă oscilații maxime la presiunea medie. Față de metoda ascultatorie care permite determinarea PAS şi PAD, metoda oscilometrică oferă indicații şi asupra presiunii medii denumită şi indice oscilometric.

Oscilometrul conceput de Pachon, fiind prevăzut atât cu un manometru de măsurare a presiunii realizate în manşetă cât şi cu o capsulă aneroidă ce indică paralel amplitudinea oscilațiilor sistolo-diastolice, dă posibilitatea determinării PAS, PAD şi presiunii medii, în funcție de amplitudinea acestor oscilații. Cât timp presiunea de colabare din manşetă depăşeşte PAS a vasului subiacent, acul oscilometrului nu înregistrează nici un fel de oscilații. Primele oscilații de mică amplitudine sunt urmate de creşterea bruscă a acestora, corespunzând PAS. Ele ating o amplitudine maximă de 85-100 mmHg, corespunzătoare presiunii medii, sau indicelui oscilometric. Oscilațiile maxime continuă cu unde sistolo-diastolice de amplitudine descrescândă a căror scădere bruscă corespunde PAD.

Atât PAS cât şi PAD pot fi uşor determinate şi prin METODE DIRECTE-INTRAVASCULARE ce necesită introducerea unei canule sau cateter în arteră, venă sau cord şi conectarea acesteia la un sistem de măsurare şi înregistrare a presiunii sistolo-diastolice. Acest sistem poate fi clasicul manometru cu mercur prevăzut cu flotor, în vederea înregistrării sângerânde a PA sau unul din cele trei principale tipuri de traductori electronici de înregistrare rapidă a variațiilor presionale sistolo-diastolice. Avândla bază modificarea capacitanței , inductanței sau rezistenței unei membrane metalice fine, plasate în circuit, traductoarele respective convertesc presiunea coloanei de sânge în semnal electric care se înregistrează apoi pe hîrtie fotosensibilă sau cu cerneală. Unul din cele mai cunoscute traductoare utilizate la înregistrarea presiunilor vasculare sau intracavitare este elementul Statham.

MĂSURAREA OCAZIONALĂ rămâne, fără ândoială, unul din gesturile cele mai practice în clinică. Realizarea sa permite o apreciere globală a hemodinamicii cardio-vasculare şi constituie totdeauna elementul de referință în depistarea şi supravegherea hipertensiunii arteriale. Cea mai utilizată metodă este cea ascultatorie. Presiunea "ocazională" diferă de PA după somnul de noapte, sedare (ex. amital sodic) sau câteva zile de repaus în spital (presiunea arterială "bazală").

Este important să subliniem câteva cauze de eroare în măsurarea PA:

- neadaptarea taliei brasardei la circumferința brațului. În practică trebuie să dispunem de minimum patru brasarde de talie diferită (adult, obezi, copil, nou-născut)
- artimia completă: măsurarea este dificilă, importantă repetarea, căci aritmia variază de la un ciclu la altul. Plurimăsurarea este de reținut.
- lacuna (gaura) ascultatorie: "acoperă" zeci de mmHg. Palparea concomitentă a pulsului radial în timpul gonflării şi o degonflare adecvată permit eliminarea sa

- variabilitatea presională: PA este un parametru hemodinamic prezentând o mare variabilitate, de unde şi recomandarea OMS de a repeta măsurările în timpul aceleaşi consultaţii şi cu alte ocazii, înainte de a decide un eventual diagnostic de HTA
- pseudohipertensiunea: este întâlnită în cazul unei mediocalcoze cu scleroza peretelui arterial devenit incomprehensibil. În acest caz cifrele presionale supraestimează PA intra-arterială. Actualmente, singură, metoda invazivă permite redresarea diagnosticului.

AUTOMĂSURAREA se referă la măsurarea PA de către subiectul însuşi, conştient şi voluntar. Astfel se distinge net de măsurarea ocazională efectuată de corpul medical şi de măsurarea ambulatorie care nu presupune participarea pacientului la actul măsurării. Există actualmente un număr important de aparate ce permit automăsurare.

Se cuvine, legat de acestea să subliniem două fapte importante:
- majoritatea acestor aparate nu oferă posibilitatea adaptării brasardei la circumferinţa braţului;
- nu toate aceste aparate sunt omologate şi ca urmare nu pot fi verificate

Această metodă s-a dovedit fiabilă şi reproductibilă, cu condiţia respectării unor reguli: măsurarea în poziţie şezând, repetarea măsurătorilor în aceeaşi şedinţă, procedarea la 3 şedinţe pe zi, repetarea măsurătorilor timp de cincisprezece zile (în medie) consecutiv activităţii profesionale.

Metoda prezintă un triplu interes:
1. diagnostic, aducând un cert ajutor medicului în evaluarea cifrelor presionale
2. un interes prognostic căci ea constituie o mai bună reflectare, decât metoda ocazională
3. un interes terapeutic şi farmacologic, pentru evaluarea efectului antihipertensor al unor droguri.

Bineînţeles, ea rămâne proscrisă pacienţilor cu un caracter obsesional şi este important să se explice pacientului că întrebuinţarea sa nu trebuie să se substituie madicului sau să se ajungă la o automedicaţie ale cărei consecinţe ar putea fi regretabile.

MĂSURAREA AMBULATORIE presupune măsurarea repetată a PA la un pacient nespitalizat şi menţinându-se într-o activitate cotidiană normală. În general, perioada înregistrării este 24 ore. Interesul acestei metode rezidă în evaluarea unui nivel presional, în condiţiile vieţii normale. Aparatele utilizate actualmente folosesc metoda microfonică şi/sau oscilometrică şi pot fi conectate la un micro-ordinator permiţând programarea lor şi analiza înregistrărilor.

Această metodă prezintă cvadruplu interes: psihologic, diagnostic, prognostic, terapeutic şi farmacologic.

În concluzie, măsurarea PA constituie unul din gesturile pe care medicul le repetă la fiecare consultaţie. Diferitele metode şi tehnici de măsurare a PA trebuie să fie considerate ca şi complementare între ele. Rezultatul furnizat de fiecare dintre ele este de natură diferită şi posedă propriile carcateristici.

4.1.3. MONITORIZAREA PRESIUNII ARTERIALE.

Presupune înregistrarea continuă, grafic sau osciloscopic, în condiţiile care necesită monitorizarea pacienţilor, adică o supraveghere continuă, între alţi parametri circulatori, şi a PA: operaţii pe cord, stări de infarct miocardic, de şoc, etc.

Posibilitățile înregistrării continue sunt ale metodelor sângerânde şi nesângerânde, în condițiile unor aparate de înregistrare ce trebuie să aibă un timp de reacție suficient pentru a înscrie fidel variațiile presionale. Se utilizează: sisteme mecanice (înregistrarea tensio-oscilografică), optice, electrice, dublate de un sistem de amplificare electronică.

4.2. UNITĂȚI DE EXPRIMARE A PRESIUNII ARTERIALE.

Clasic, valorile sau mărimea presiunii arteriale se exprimă în mmHg, primele aparate de măsură a PA, fiind de altfel, bazate pe principiul manometrului cu mercur; acest mod de exprimare s-a încetățenit atât de mult în rândul populațiilor, dar și în rândul corpului medical, încât, cu mare greutate se implementează, de cîțiva ani, unitățile SIU, kiloPascali (kPa): 1 mmHg = 1 tarr = 0,1333 kPa sau 1 kPa = 7,5 mmHg.

Cu toate că aparatele moderne sunt tot mai adesea gradate în kPa, aceste unităţi de măsură a PA se folosesc mai des în lucrările ştiinţifice, decât în practica clinică.

3. Utilizând metoda şi aparatura prezentate, testul la efort izometric completează şi, la nevoie înlocuieşte eficient testul la efort dinamic.

4. Testul la efort izometric poate fi aplicat la orice vârstă, riscurile sunt minime şi este uşor de executat.

5. Rezultatele noastre sunt comparabile cu cele publicate în literatura de specialitate.

5.4. CONSIDERAȚII ASUPRA TESTELOR DE EFORT ÎN STUDIUL PROFILULUI PRESIUNII ARTERIALE.

În testările la efort, valorile presionale prezintă un dublu interes:

- ca şi criterii de terminare sau întrerupere ale efortului (cu excepția celor care țin de însuşi scopul probei: atingerea unui nivel aproape maximal de efort, în vederea obţinerii informațiilor dorite, țin de securitatea bolnavului) şi atunci se ține cont de: scăderea PA< 20 mmHg, creşterea PAS>250 mmHg şi PAD>130 mmHg.
- ca şi criteriu de apreciere a unui răspuns presional normo sau hipertensiv:
  - în efortul dinamic -PAS >210 mmHg la tineri
    -PAS>190 mmHg la cei de vârstă mijlocie şi înaintată;
  - în efortul izometric: -PAS >170 mmHg şi/sau
    -PAD >120 mmHg (J.Serra şi colab).

Din acest ultim punct de vedere, importanța este determinată de utilizarea răspunsului presional de tip hipertensiv, ca element de predicție hipertensiv (Chaney citat de Roberts W.C. - Cardiology, Ec. Jarke, 1984), alături de altele. Avândîn vedere faptul că testele de provocare-testul presor la rece, tilt-test-ul, stresul psihic şi calculul mental, care urmăresc modificările presionale sub acțiunea unor stimuli şi care au fost folosite inițial pentru a depista viitorii candidați la HTA persistentă, dintr-un grup de persoane cu risc - nu s-au dovedit, în studii mai ample, utile acestui scop, răspunsul presional de tip hipertensiv la efort, făcând parte dintre elementele cu predicție hipertensivă, devine cu atât mai important.

Trebuie admis, în acelaşi timp, că eficacitatea testelor de efort este limitată de o serie de factori. O bună parte dintre aceşti factori accentuează unele avantaje ale efortului izometric față de efortul dinamic şi ca atare interesul față de utilizarea efortului izometric, mai cu seamă de tip handgrip, în studiul profilului presional şi răspunsului presional de tip hipertensiv, la efort:

- determinarea cu acuratețe a PA este dificilă în efortul dinamic, dar nu creează probleme în timpul efectuării handgrip-ului (se măsoară la brațul opus celui care susține contracția). Măsurarea indirectă a PA, inexactă deja prin ea însăşi este, în plus, jenată de mişcarea bolnavului, maximă în cazul folosirii covorului rulant sau testului Master şi de mai mică importanță, dar nu neglijabilă, în cazul bicicletei ergometrice;
- totuşi pentru necesități clinice, datele furnizate de măsurarea indirectă a PAS pot fi folosite, dar în ce privește PAD, datele obținute sunt de multe ori inexacte și ele trebuie bine cîntărite înainte de a le acorda o semnificație patologică. In schimb în handgrip, determinarea PAD este facilă şi utilizabilă în interpretarea răspunsului presional;
- probele de efort dinamic au aplicabilitatea limitată la unele categorii de subiecți: vârstnici, cu afecțiuni articulare acute sau cronice, handicapați etc, spre deosebire de handgrip mult mai puțin limitat chiar şi în contraindicații;
- durata şi repetabilitatea testelor (în timp) sunt incomparabil mai avantajoase în cazul handgrip-ului față de testele ergometrice;
- implicând mâna (prin funcția de prehensiune de forță), cu o mare reprezentare la nivelul scoarței cerebrale şi foarte disponibilă mai multor manevre, efortul izometric de tip handgrip ramâne cel mai disponibil testelor de provocare a aparatului cardio-vascular, răspunsul fiind suficient de amplu. De altfel, efortul izometric este socotit ca un stres la care aparatul cardio-vascular nu se poate adapta în totalitate. Reacția presională este mult mai amplă, decât în cursul efortului izometric, la eforturi izometrice mici, înregistrându-se creşteri importante ale PAS. Efortul izometric efectuat la nivelul membrului superior-mână (handgrip)
- HANDGRIPUL s-a dovedit a determina o mai mare creştere a PA, Fc şi rezistenței periferice totale, față de cel efectuat la nivelul membrului inferior-picior, la acelaşi grad de intensitate;
- nu în ultimul rând, handgrip-ul oferă posibilitatea folosirii concomitente şi a altor metode de explorare: electrocardiografia, scintigrafia miocardică, echografia, angiocardiografia nucleară, dar şi metodele mecanofonografice pot fi utilizate cu succes, comparativ cu testele ergometrice.

4. FIZIOLOGIA APARATULUI RENAL

Rinichii au doua funcții majore : excreția produșilor finali de metabolism (în cea mai mare parte) precum şi controlul concentrațiilor majorității constituenților organismului, respectiv menținerea echilibrului acido-bazic, a echilibrului hidro-electrolitic, dar şi o funcție endocrină: secreția de renină, eritropoetina, etc.

Cei doi rinichi conțin împreuna aproximativ 2 000 000 de nefroni, fiecare fiind apt de a produce urina. Nefronul este alcătuit, în principal, din glomerul în care se realizează filtrarea plasmei sanguine şi un tub lung în care lichidul filtrat este transformat în urină. Sângele intră în glomerul prin arteriola aferentă şi iese din aceasta prin arteriola eferentă.Glomerulul este o rețea de până la 50 de ramuri capilare anastomozate între ele, acoperite de celule epiteliale şi învelite de capsula Bowman. Presiunea sângelui din glomeruli produce filtrarea plasmei în capsula lui Bowman şi, de aici lichidul ajunge în tubul proximal care se găsește în cortexul renal împreună cu glomerulii. Din tubul proximal lichidul ajunge în ansa Henle care coboară adânc în parenchimul renal, unele anse ajungând până la vârful medularei renale. Fiecare ansă este alcătuită dintr-o porțiune ascendentă şi una descendentă.

După ce trece prin ansa lui Henle, lichidul ajunge în tubul distal care se găseşte, ca şi tubul proximal în corticala renală. Tot la nivelul corticalei mai mulți tubi distali confluează formând tubul colector cortical care se întoarce şi nou dinspre corticală spre medulara pe care o străbate descendent devenind tub colector medular sau tub colector. Mai multe tuburi colectoare confluează formând tuburi din ce în ce mai mari care se varsă în pelvisul renal prin vârful papilelor renale.

In jurul întregului sistem tubular al rinichiului există o rețea bogată de capilare numită rețeaua capilară peritubulară. Această rețea primeşte sânge din arteriolele eferente, sânge care a trecut deja prin glomerul. Cea mai mare parte a rețelei de capilare peritubulare se găseşte în cortexul renal de-a lungul tubilor proximali, distali şi a celor colectori corticali. Din porțiunile profunde ale acestei rețele peritubulare se desprind ramuri capilare lungi care formează anse numite vasa recta care intră în profunzimea medularei însoțind ansele Henle până la papilele renale. La fel ca şi ansele Henle se reîntorc în cortex şi se varsă în venele corticale.

4.1 Mecanismul formării urinii

Funcția de bază a nefronului este de a epura plasma sanguină de substanțele nefolositoare pe măsură ce sângele trece prin rinichi. Substanțele care trebuie eliminate sunt în majoritate produșii finali de metabolism: ureea, creatinina, acidul uric şi urații. Excesul unor ioni cum este sodiul, clorul, hidrogenul este eliminat de către nefroni. Mecanismele principale prin care nefronul epurează plasma de substanțele nefolositoare sunt :

-filtrarea plasmei la nivel glomerular ;

-pe măsură ce lichidul filtrat trece prin tubi substanțele nefolositoare nu se reabsorb în timp ce substanțele utile, cea mai mare parte a apei, electroliți sunt reabsorbite în plasma capilarelor peritubulare (reabsorbția) ;

-substanțele sunt secretate din plasmă direct prin celulele epiteliale tubulare în lichidul din tubi(secreția).

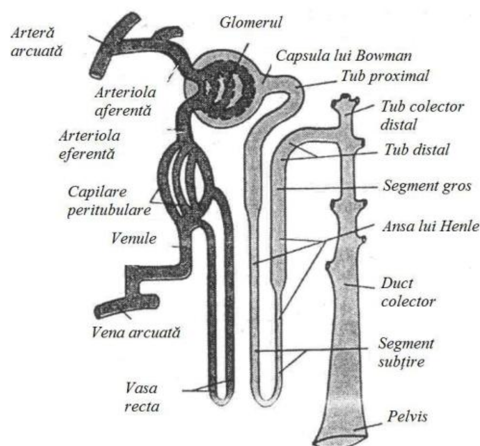


Figura nr. 1 Structura nefronului(după Guyton)

Cantități mari de lichid, aproximativ 180 l se filtrează în fiecare zi prin glomeruli; cu excepția a 1 până la 1,5l care formează urina, restul este reabsorbit din tubi în spațiile interstițiale renale şi de aici în capilarele peritubulare. Această cantitate este de aproximativ patru ori mai mare decât cantitatea totală de lichid reabsorbit la capătul venos al tuturor capilarelor din organism.

4. 2. Filtrarea glomerulară şi filtratul glomerular

Lichidul care se filtrează prin glomerul în capsula Bowman este numit filtrat glomerular, iar membrana capilarelor glomerulare se numeşte membrana glomerulară. In general asemănătoare cu alte membrane capilare din organism, această membrană are câteva particularități.

Este compusă din trei straturi importante :

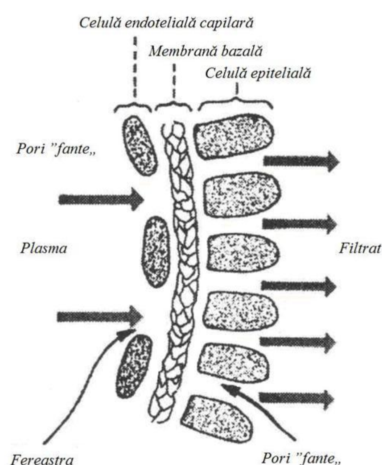
-stratul endotelial capilar

-membrana bazală

-stratul de celule epiteliale

In ciuda acestor trei straturi permeabilitatea membranei glomerulare este de 100-500 ori mai mare decât a capilarelor obişnuite. Permeabilitatea este explicată prin structura ei particulară şi anume. Celulele endoteliale ale capilarelor glomerulare sunt străbătute de mii de

pori numiți fenestre. Apoi, membrana bazală este alcătuită dintr-o țesatură de fibre de colagen şi proteoglicani între care există spații largi prin care lichidul se filtrează uşor. Stratul de celule epiteliale nu este continuu prezentând nişte prelungiri numite pedicele care acoperă membrana bazală. In ciuda permeabilității foarte mari, membrana glomerulară are o foarte mare selectivitate în privința moleculelor care trec prin ea. Substanțe cu greutate moleculară de 5200 se filtrează la fel de uşor ca şi apa, dar din proteinele cu greutatea moleculară de 69 000 filtrează doar 0,5% din numărul de molecule. Din acest motiv membrana glomerulară este aproape impermeabilă pentru proteinele plasmatice, dar are o permeabilitate foarte mare pentru toate celelalte substanțe dizolvate în plasma normală.



Selectivitatea membranei glomerulare se explică prin :

1. mărimea porilor membranari : porii sunt suficient de largi pentru a permite trecerea moleculelor cu diametrul de până la 8 nm ; moleculele de albumină au un diametru de 6 nm şi trec prin membrana glomerulară în cantități reduse;

2. membrana bazală a porilor glomerulari este căptuşită cu un complex de glicoproteine având încărcătură electrică negativă; din acest motiv, respingerea electrostatică a moleculelor de către pereții porilor împiedică trecerea oricărei molecule proteice a cărei masă moleculară depăşeşte 69 000.

Figura nr.2 Structura membranei filtrante glomerulare(după Guyton)

Formarea urinii primare se realizează prin intervenția unor forțe capabile să separe proteinele de apă şi substanțele solvate în plasmă şi anume :

-presiunea hidrostatică intraglomerulară a sângelui fiind principalul factor (60 mmHg)

-presiunea coloid osmotică din capilarele glomerulare, dată de proteinele plasmatice (32mmHg)

-presiunea intracapsulară (18 mmHg)

$$p_{efectivă} = p_h - (pco + p_{ic}) = 20 \text{ mmHg}$$

Filtratul glomerular este o plasmă care nu conține proteine în cantități semnificative. Cantitatea de filtrat glomerular care se formează în fiecare minut prin toți nefronii ambiilor rinichi se numeşte debitul filtrării glomerulare, normal, fiind de aproximativ 125

ml/min. Altfel spus, cantitatea totală de filtrat glomerular care se formează zilnic este de cca 180 litri sau mai mult decât de două ori greutatea corporală. Peste 99% din filtrat este reabsorbit în mod normal în tubii uriniferi, restul trecând în urină.

Fracția de filtrare este procentul din fluxul plasmatic renal care devine filtrat glomerular. Dacă fluxul plasmatic normal prin ambii rinichi este de 650 ml/min,iar debitul normal al filtrării glomerulare este de 125 ml/min, fracția de filtrare este de aproximativ 1/5 sau 20%.

Fluxul sanguin renal şi debitul filtrării glomerulare sunt reglate împreună prin următoarele mecanisme:

1.Autoreglarea filtrării glomerulare : debitul filtrării glomerulare se menține constant chiar şi în cazul unor variații ale presiunii arteriale sistemice cuprinse între 75-160 mmHg. Fiecare nefron este prevăzut cu două mecanisme speciale de feedback de la tubul distal la arteriolele periglomerulare:

-mecanismul de feedback vasodilatator al arteriolei aferente

-mecanismul de feedback vasoconstrictor al arteriolei eferente

Combinația celor două se numeşte feedback tubuloglomerular şi are loc la nivelul aparatului juxtaglomerular. Porțiunea inițială a tubului distal trece în unghiul dintre arteriola aferentă şi eferentă; celulele epiteliale ale tubilor care vin în contact cu arteriolele sunt mult mai dense decât celelalte celule tubulare fiind numite macula densa. Aceste celule secretă anumite substanțe în arteriole. Celulele musculare netede din arteriolele aferentă şi eferentă sunt mai mari şi , acolo unde vin în contact cu macula densa conțin granule. Aceste celule sunt numite celule juxtaglomerulare, iar granulele conțin în special renină inactivă. Macula densa împreună celulele juxtaglomerulare formează complexul juxtaglomerular.

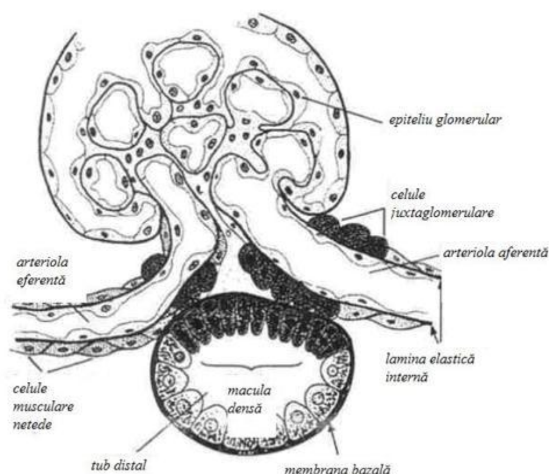


Figura nr.3 Structura aparatului juxtaglomerular (după Guyton)

Un debit redus al fluxului tubular produce reabsorbția exagerată a ionilor de sodiu şi clor în porțiunea ascendentă a ansei Henle şi astfel scade concentrația ionilor la nivelul maculei dense, iar aceasta inițiază un semnal vasodilatator al arteriolei aferente. Ca urmare, fluxul sanguin prin glomerul va creşte ceea ce va readuce debitul filtrării glomerulare la nivelul optim.

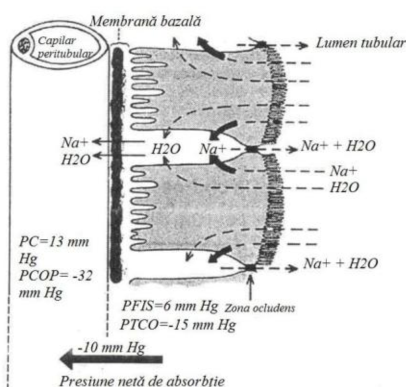
O concentrație redusă a ionilor de sodiu şi clor la nivelul maculei densa determină eliberarea de renină activă de către celulele glomerulare, iar aceasta determină sinteza de angiotensină. Angiotensina produce vasoconstricție, în special a arteriolei eferente.

2. efectele stimulării SNV simpatic

SNV simpatic inervează ambele arteriole şi, parțial tubii uriniferi. Stimularea simpatică uşoară sau moderată are efecte reduse asupra fluxului sanguin renal, respectiv asupra filtrării glomerulare. Stimularea simpatică puternică, bruscă produce o vasoconstricție puternică a arteriolelor renale astfel că, debitul renal poate scădea la zero pentru câteva minute.

4.3. Funcțiile tubulare

Pe măsură ce filtratul glomerular trece prin sistemul tubular renal, epiteliul tubular reabsoarbe peste 99% din apa din filtrat, precum şi cantități mari de electroliți şi alte substanțe. Acest lichid reabsorbit trece inițial în interstiții şi de aici în capilarele peritubulare, astfel reîntorcându-se în sânge. Această presiune mare de reabsorbție determină reabsorbția continuă în capilarele peritubulare a unor mari cantități de lichid care ajung în interstițiu din tubii uriniferi.



Filtratul glomerular care intră în tubii uriniferi curge prin (1) tubul proximal, (2) ansa Henle, (3) tubul distal, (4) tubul colector cortical şi apoi prin tubul colector până în pelvisul renal. Pe tot acest parcurs, substanțele sunt reabsorbite sau secretate selectiv de către epiteliul tubular, iar lichidul care rezultă în urma acestor procedee intră în pelvisul renal sub formă de urină.

Figura nr. 4 Absorbția apei şi sodiului prin epiteliul tubular (după Guyton)

Reabsorbția are un rol mult mai important decât secreția în formarea urinii, dar secreția are o importanță deosebită în stabilirea cantităților de ioni de potasiu,de hidrogen şi a altor câteva substanțe în urină. Există două mecanisme principale de transport activ, transportul activ primar şi transportul activ secundar.

Mecanismul principal de transport al ionilor de sodiu prin membran tubulară, care se produce întotdeauna dinspre lumenul tubular spre interstițiu,este ilustrat în figura nr.4.

Pe suprafața bazală şi laterală a celulei epiteliale tubulare, membrana celulară conține un sistem bogat de ATP-aze Na+/K+ care scindează adenozintrifosfatul (ATP) şi foloseşte energia eliberată pentru a scoate ionii de sodiu din celulă în interstițiu şi în acelaşi timp, transportă ionii de potasiu în celulă. Fețele laterobazale ale celulei epiteliale tubulare sunt atât de permeabile pentru potasiu, încât teoretic tot potasiul difuzează imediat înapoi din celulă în interstițiu. Astfel,efectul neteste de a scoate atât de mult sodiu din celulă, încât concentrația lui intracelulară scade foarte mult. De asemenea, deoarece din celulă sunt scoase trei sarcini electrice pozitive prin ionii de sodiu şi sunt repompate numai două sarcini pozitive ca ioni de potasiu, interiorul celulei va avea un potential foarte negativ, de -70 mV. Astfel sunt doi factori care produc difuziunea ionilor de sodiu prin membrana luminală din lumenul tubular în interiorul celulei:

(1) gradientul de concentrație a sodiului foarte mare de o parte şi de alta a membranei, cu concentrație mare a sodiului în lumenul tubular şi concentrație scăzută intracelular ;

(2) atracția ionilor pozitivi de sodiu din lumenul tubular în interiorul celulei de către potențialul intracelular de -70 mV.

In transportul activ secundar nu este folosită energie direct din ATP sau din altă sursă de legături fosfat macroergice. Insăşi mişcarea ionilor de sodiu din lumenul tubular în interiorul celulelor activează cea mai mare parte a transportului secundar a altor substanțe. Acesta se realizează prin intermediul multor tipuri de proteine transportoare de sodiu localizate în marginea în perie a celulelor epiteliale. In fiecare situație, proteina transportoare din marginea în perie se combină atât cu substanța ce urmează să fie transportată, cât şi cu ionii de sodiu. Pe măsură ce sodiul intră în celulă pe seama gradientului sau electrochimic, acesta trage după el glucoza sau aminoacidul. De obicei, fiecare tip de proteină transportoare este specifică pentru o anumită substanță sau o clasă de substanțe. Acest tip de transport activ secundar, prin care un ion de sodiu trage o substanță atunci când trece prin membrana celulară se numeşte co-transport.

Glucoza, aminoacizii şi alți câțiva compuşi organici sunt reabsorbiți din tubul proximal prin co-transport cu sodiul. Ionii de clor sunt resorbiți prin co-transport în special în porțiunea îngroşată a segmentului ascendent al ansei Henle. Alte substanțe care sunt reabsorbite prin co-transport la diferite niveluri ale sistemului tubular sunt ionii de calciu, magneziu, fosfat şi hidrogen. Pe măsură ce glucoza, aminoaicizii sau alte substanțe au trecut prin co-transport din lumenul tubular în celula epitelială acestea de obicei străbat membrana bazolaterală a celulei prin difuziune facilitată cu ajutorul altei proteine transportoare.

Prin transportul activ primar sau secundar al diferiților solviți din tubi în celulele epiteliale, concentrația lor scade în lumenul tubular şi creşte în interstițiu. Aceasta creează o diferență de concentrație care va determina osmoza apei în acelaşi sens cu sensul în care au fost transportați solviții. In segmentele mai distale ale sistemului tubular, începând de la ansa Henle, joncțiunile strânse sunt mult mai ferme, ceea ce reduce din suprafața liberă a membranelor celulelor epiteliale. De aceea, în general, porțiunile distale ale sistemului tubular sunt mult mai puțin permeabile pentru apă decât tubul proximal.

Când ionii de sodiu sunt transportați prin celulele epiteliului tubular, câte un ion negativ, cum ar fi clorul, este transportat împreună cu câte un ion de sodiu pentru a menține neutralitatea electrică. Acest transport se produce în special prin joncțiunile strânse ale tubului

proximal, dar într-o măsură mai mică şi prin joncțiunile strânse din porțiunile distale ale sistemului tubular.

Ureea este o altă substanță care se reabsoarbe pasiv, dar într-o măsură mai mică decât clorul. Una din funcțiile de bază ale rinichiului este nu de reabsorbție a ureei, ci de a elimina prin urină cât mai mulți produşi de catabolism. Din păcate, urea este o moleculă mică, iar tubii sunt parțial permeabili pentru uree. Din acest motiv, pe măsură ce apa se reabsoarbe din tubi, aproximativ jumătate din ureea din filtratul glomerular se reabsoarbe pasiv prin difuziune împreună cu apa, în timp ce cealaltă jumătate trece în urină.

Un alt produs de catabolism este creatinina. Molecula acesteia este mai mare decât a ureei, astfel încât teoretic nu se reabsoarbe deloc; astfel că, în principiu, toată creatinina din filtratul glomerular trece prin sistemul tubular şi este excretată prin urină.

Celulele tubului proximal sunt celule cu metabolism intens, având un număr mare de mitocondrii care asigură procesele extrem de intense de transport activ; într-adevăr, cam 65% din filtratul glomerular este reabsorbit în mod normal înainte de a ajunge în ansa Henle. Epiteliul segmentului suțire al ansei Henle este foarte subțire. Celulele nu au margine în perie şi au doar câteva mitocondrii, ceea ce indică o activitate metabolică redusă. Porțiunea descendentă a segmentului subțire a ansei Henle este foarte permeabilă pentru apă şi are o permeabilitate moderată pentru uree, sodiu şi mulți alți ioni.

Astfel pare să fie adaptată în primul rând pentru difuziunea substanțelor prin pereții săi. Segmentul îngroşat al ansei Henle începe la jumătatea ascendentă a ansei, unde epiteliul devine mult mai înalt.

Acest segment urcă până în vecinătatea aceluiaşi glomerul din care se desprinde tubul respectiv şi trece prin unghiul dintre arteriola aferente şi eferentă, formând împreună cu aceste arteriole complexul juxtaglomerular. După acest punct tubul devine tub distal. Celulele epiteliale ale segmentului îngroşat al ansei Henle sunt similare celor din tubii proximali.

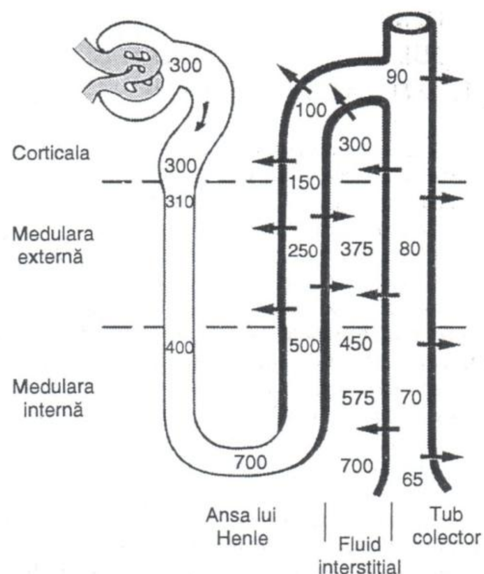


Figura nr.5 Mecanismul renal de diluare a urinii (după Guyton)

Ele sunt adaptate în mod deosebit pentru transportul activ intens al sodiului şi clorului din lumenul tubular in interstițiu. Pe de altă parte, segmentul gros este practic impermeabil pentru apă şi uree. De aceea, deşi mai mult de trei sferturi din ionii existenți în lichidul tubular sunt transportați afară, în interstițiu, aproape toată apa şi ureea rămân în tubi. Astfel,lichidul tubular din porțiunea ascendentă a ansei este foarte diluat, cu excepția situației în

care concentrația ureei este ridicată. Acest segment gros joacă un rol extrem de important în diferite situații, în mecanismul renal de diluție sau concentrație a urinii.

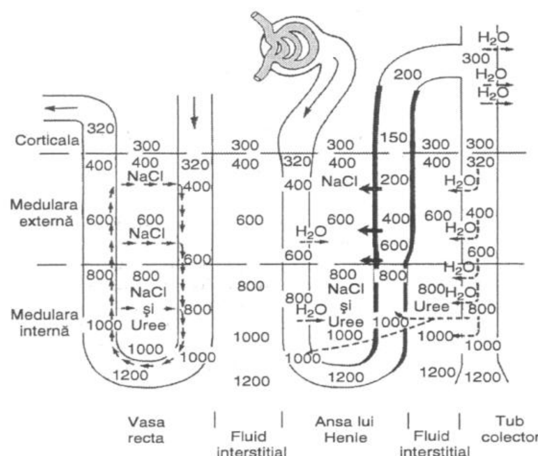


Figura nr. 6 Mecanismul contracurent pentru concentrarea urinii(după Guyton)

Caracteristicile funcționale ale porțiunii terminale a tubului distal şi ale tubului colector sunt identice, având şi celule epiteliale asemănătoare. Câteva din caracteristicile importante ale acestor segmente tubulare sunt:

1. Epiteliul este impermeabil pentru uree, la fel ca şi segmentul de diluție, astfel încât practic toată ureea trece în tubul colector pentru a fi excretată prin urină.

2. Aceste două segmente reabsorb sodiul masiv, dar rata acestei reabsorbții este într-o foarte mare măsură controlată de aldosteron. Concomitent cu transportul sodiului din lumenul tubular în interstițiu are loc transportul ionilor de potasiu spre lumenul tubular, acest transport fiind de asemenea controlat de aldosteron, dar şi de alți factori, inclusiv de concentrația potasiului în lichidele organismului. Astfel ionii de potasiu sunt secretați activ în lumenul tubular şi aceasta deoarece prin acest mecanism concentratia ionilor de potasiu din lichidele organismului este strict controlata.

3. Portiunea terminală a tubului distal şi tubul colector cortical conțin şi nişte celule epiteliale de un tip special numite celule intercalate sau celule brune, care secretă ioni de hidrogen împotriva unui gradient de concentrație de o mie la unu. Astfel, celulele intercalate joacă un rol deosebit de important în stabilirea acidității finale a urinii.

4. Porțiunea terminală a tubului distal diferă de segmentul de diluție printr-un alt aspect deosebit de important, fiind permeabile pentru apă în prezența hormonului antidiuretic şi impermeabile în absența acestui hormon, fiind astfel o metodă de control al gradului de diluție al urinii. Tubul colector răspunde de asemenea la acțiunea hormonului antidiuretic.

Celulele epiteliale are tubului colector au două caracteristici importante pentru funcția renală:

1. Permeabilitatea pentru apă a tubului colector este controlată în special de nivelul hormonului antidiuretic în sânge. Când creşte cantitatea de hormon antidiuretic din sânge, apa se reabsoarbe în cantități foarte mari spre interstițiul medular, astfel reducând mult volumul de urină şi concentrând solviții din urină.
2. A doua caracteristică importantă a epiteliului tubului colector este că poate secreta ioni de hidrogen împotriva unui gradient de concentrație foarte mare. De aceea, porțiunea terminală a tubului distal şi tubul colector au un rol extrem de important în controlul echilibrului acido-bazic al lichidelor organismului.

In filtratul glomerular sunt cinci substanțe cu importanță nutritivă deosebită pentru organism, şi anume: glucoza, proteinele, aminoaicizii, ionii acetoacetat şi vitaminele. In mod normal, toate aceste substanțe sunt reabsorbite complet sau aproape complet prin transport activ în tubii proximali. Astfel, nici una din aceste substanțe nu rămâne în lichidul care intră în ansa Henle. De-a lungul sistemului tubular se reabsoarbe doar o mică proporție de uree. Totusi, aproape 99,3% din apă este reabsorbită. Reabsorbția acestei cantități de apă produce concentrarea ureei de 65 de ori. Creatinina nu se reabsoarbe deloc în tubi; mai mult, mici cantități de creatinina sunt secretate în tubul proximal, astfel încât concentrația creatininei creşte de 140 de ori. Inulina, polizaharid cu moleculă mare, administrată intravenous, este filtrată la nivel glomerular, iar când ajunge în urină concentrația ei creşte de 125 de ori. Explicația acestui fapt este că inulina nu este nici reabsorbită şi nici secretată în tubi, în timp ce din 125 ml de filtrat, doar 1ml de apă nu se reabsoarbe. Acidul paraaminohipuric(PAH) injectat intravenos şi apoi eliminat de rinichi are o concentrație urinară de 585 de ori mai mare decât concentrația pe care o are în filtratul glomerular. Aceasta se datorează faptului că PAH este secretat în cantități mari de celule epiteliale ale tubului proximal şi nu se reabsoarbe deloc în sistemul tubular.Aceste două substanțe au rol foarte important în studiile experimentale asupra funcției tubulare. Gradul de concentrare sau de diluție depinde de numeroasele mecanisme care cresc sau scad reabsorbția diferiților ioni în scopul de a controla concentrațiile acestora în lichidul extracelular.

Excreția atât a ionilor de potasiu cât şi a ionilor de hidrogen se face prin mecanism de secreție activă în sistemul tubular; cantitatea secretată este foarte precis determinată de concentrațiile ionilor de potasiu şi de hidrogen în lichidul extracelular.Reabsorbția bicarbonatului se realizează într-un mod particular, transformând bicarbonatul în dioxid de carbon şi apoi acesta difuzează pasiv prin peretele tubular în lichidul interstițial. Transformarea bicarbonatului în dioxid de carbon se face prin secreția unui ion de hidrogen în tub; apoi acesta se leagă de bicarbonat şi formează H_2CO_3. Apoi H_2CO_3 disociază în apă şi dioxid de carbon. După ce dioxidul de carbon a difuzat prin membran tubulară, pe partea cealaltă se combină cu apa şi formează un nou bicarbonat.Ionii de calciu şi de magneziu se reabsorb activ în unele segmente, iar mulți dintre ionii negativi, în special ionii de clor, se reabsorb în special prin difuziune pasivă ca rezultat al gradientului electric care rezultă prin reabsorbția ionilor pozitivi. In plus, unii ioni negativi se reabsorb prin transport activ care are intensitatea maximă în tubul proximal: urat, fosfat, sulfat şi nitrat.

Termenul de "clearance plasmatic" este folosit pentru a exprima capacitatea rinichiului de epura sau de a "limpezi" plasma de diferite substanțe. Această cantitate de plasmă care este curațată în fiecare minut este cunoscută sub numele de clearance plasmatic al ureei. Clearance-ul plasmatic al unei substanțe este o măsură a capacității rinichiului de a elimina acea substanță din lichidul extracelular. Clearance-ul plasmatic al oricărei substanțe poate fi calculat prin formula:

$$\text{Clearance plasmatic(ml/min)} = \frac{\text{Debit urinar(ml/min)} \times \text{Concentrație urinară}}{\text{Concentrația plasmatică}}$$

Inulina nu este secretată în tubi. Prin urmare, filtratul glomerular conține inulina în aceeaşi concentrație ca şi plasma, şi pe măsură ce filtratul glomerular trece prin tubi, toata inulina filtrată trece în urină. Astfel, toată cantitatea de inulină din filtratul glomerular format se regăseşte în urină. De aceea, clearance-ul plasmatic al inulinei este egal cu debitul filtrării glomerulare.

Clearance-ul PAH poate fi folosit pentru a estima fluxul plasmatic renal. Să presupunem că, în fiecare minut 585 ml de plasmă sunt curățați de PAH de către rinichi. Evident, dacă atâta plasmă este curățată în fiecare minut de PAH, cel puțin tot atâta plasmă a trecut prin rinichi în aceeaşi perioadă de timp.

4.4. Micțiunea

Micțiunea este procesul de golire a vezicii urinare atunci când este plină. In esență, vezica urinară se umple progresiv până ce tensiunea intraparietală atinge o anumită valoare prag, moment în care se declanşează un reflex nervos numit "reflex de micțiune" care fie determină micțiunea, fie, dacă nu este posibil, produce o dorință conştientă de a urina.

Vezica urinară este o cavitate cu pereții alcătuiți din musculatură netedă, formată din două părți: (1) corpul, care este şi cea mai mare parte a vezicii, în care se acumulează urina, şi (2) colul, o prelungire sub formă de pâlnie a corpului, continuându-se în jos cu uretra. Muşchiul neted vezical este cunoscut sub numele de detrusor. Fibrele sale musculare se orientează în toate direcțiile şi, atunci când se contractă, poate creşte presiunea intravezicală până la 40-60 mm Hg. Un potențial de acțiune se poate răspândi în întregul detrusor şi determină contracția sincronizată a întregii vezici urinare.

Pe peretele posterior al vezicii urinare, imediat deasupra colului vezical, intră cele două uretere. La locul de intrare a ureterelor, acestea trec oblic prin detrusor şi apoi încă 1-2 cm pe sub mucoas vezicală, înainte de a se deschide în vezica urinară. Muşchiul colului vezical este denumit adeseori şi sfincter intern. Tonusul său natural împiedică în mod normal pătrunderea urinii la nivelul colului vezical şi a uretrei posterioare, împiedicând astfel golirea vezicii, înainte ca presiunea să atingă pragul critic. Uretra posterioară străbate diafragma urogenital, care conține un strat muscular numit sfincterul extern al vezicii urinare. Acest muşchi este de tip scheletic, controlat voluntar, spre deosebire de sfincterul intern care este în întregime muşchi neted. Sfincterul extern este controlat de către sistemul nervos şi poate preveni micțiunea, chiar şi atunci când controlul involuntar tinde să o inițieze.

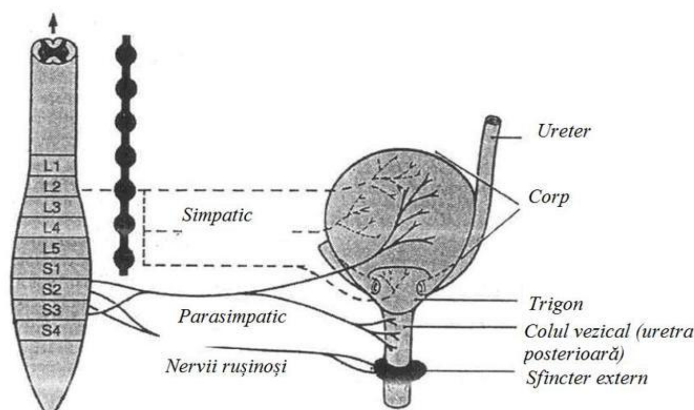


Figura nr. 7 Vezica urinară şi inervația ei(după Guyton)

Pe măsură ce vezica urinară se umple, încep să apară multiple contracții de micțiune suprapuse peste tonusul de fond, ilustrate prin linia punctată. Acestea sunt rezultatul unui reflex de distensie inițiat de presoreceptorii din peretele vezical, în special de receptorii din uretra posterioară, stimulați atunci când vezica se umple cu urină la presiuni intravezicale mari. Stimulii de la aceşti receptori sunt conduşi pe căile aferente ale nervilor pelvici, până la segmentele sacrate medulare şi de aici pe calea eferentă a fibrelor parasimpatice din cadrul aceloraşi nervi înapoi la vezică. Reflexul de micțiune odată inițiat, se autoamplifică. Astfel, contracția inţială a vezicii creşte descărcarea de impulsuri de la receptorii vezicali şi ai uretrei posterioare, ceea ce va duce la accentuarea contracției reflexe, acest ciclu repetându-se până când detrusorul ajunge la o contracție puternică. Apoi, după câteva secunde sau chiar un minut, reflexul începe să se stingă, ciclul reflex se întrerupe şi detrusorul se relaxează. Totuşi, pe măsură ce vezica se umple cu urina, reflexele de micțiune se produc din ce în ce mai des şi sunt din ce în ce mai intense, până ce apare alt reflex care este transmis pe calea nervilor ruşinoşi până la sfincterul vezical extern pentru a-l inhiba. Dacă această inhibiție este mai puternică decât comanda voluntară constrictoare venita de la scoarța cerebrală, se va declanşa micțiunea (chiar şi involuntar). Dacă nu, micțiunea nu se va produce până când umplerea vezicii urinare este suficientă pentru a declanşa un reflex mai puternic.

Reflexul de micțiune este un reflex controlat în întregime de măduva spinării, dar poate fi stimulat sau inhibit de centrii nervoşi superiori din creier. Aceştia sunt : centrii puternic stimulatori sau inhibitori din trunchiul cerebral, situați probabil în punte, şi câțiva centri situați în cortexul cerebral care sunt în special inhibitori, dar care pot deveni în unele situații stimulatori.

5. FIZIOLOGIA RESPIRAȚIEI

Aparține funcțiilor de nutriție ale organismului având rolul de a aproviziona țesuturile cu O_2 şi de a îndepărta CO_2. Respirația cuprinde trei etape :

1.ventilația pulmonară, deplasarea aerului în ambele sensuri între alveolele pulmonare și atmosferă;

2.difuziunea O_2 și CO_2 între alveolele pulmonare și sânge;

3.transportul celor două gaze prin sânge şi lichidele organismului către şi de la celule.

5.1 Rolul căilor aeriene superioare

CRS sunt reprezentate de: cavitățile nazale, faringe, laringe, trahee, bronhii. Rolurile constau în: încălzirea, umectarea și purificarea aerului.

Încălzirea aerului se realizează mai ales în cavitățile nazale, submucoasa nazală fiind bogat vascularizată, iar temperatura sângelui fiind de aproximativ de 32°C. Aerul rece care pătrunde în cavitățile nazale se încălzeşte treptat, iar aerul cald cedează o parte din căldura lui sângelui ajungând în alveolele pulmonare la o temperatură apropiată de cea a organismului.

Umectarea aerului se realizează deoarece suprafața căilor respiratorii este acoperită în permanență de un strat de lichid secretat de glandele seroase ale mucoasei. 0,5 l apă pe zi se pierd pe această cale.

Purificarea aerului se realizează în funcție de mărimea particulelor. Cele mari, cu diametrul mai mare 10 microni sunt captate de către firele de păr; particulele cu diametrul cuprins 2-10 microni ajung în trahee și bronhii unde aderă de mucusul ce tapetează suprafața lor ; mucusul împreună cu particulele străine este îndepărtat cu ajutorul mişcării cililor. Mucoasa respiratorie de la 1/3 anterioară a cavității nazale până în bronhiole este prevăzută cu cili. Aceştia efectuează o mişcare rapidă spre faringe şi una lentă de revenire; se declanşează reacția de tuse /expectorație sau unele secreții sunt înghițite. Motilitatea cililor este redusă de fumat. Particulele mici cu diametrul sub 2 microni ajung în alveole unde sunt captate şi fagocitate. Foarte importantă este precipitarea turbulentă din cavitățile nazale datorată diferitelor obstacole cu efect obstructiv: cornete, sept, peretele faringian.

Traheea şi bronhiile prezintă un schelet cartilaginos care previne colabarea lor în cursul variațiilor de presiune. Pereții bronhiolelor sunt formați aproape în intregime din fibre musculare netede aflate sub acțiunea SNV : parasimpaticul determină bronho constricție, iar simpaticul bronhodilatație.

5.2 Ventilația pulmonară

Reprezintă deplasarea aerului între alveolele pulmonare şi atmosferă în ambele direcții. O persoană adultă, în repaus prezintă 12-16 resp/min. Se compune din inspirație şi expirație.

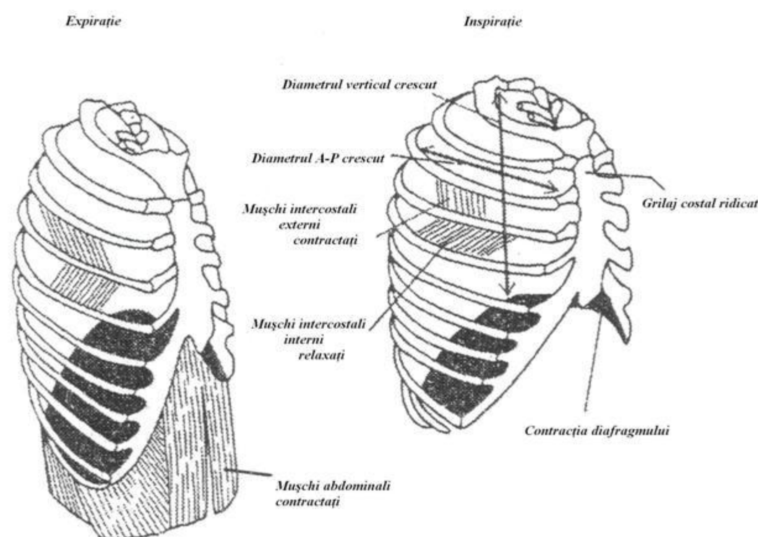


Figura nr.5.1 Expansiunea şi revenirea cutiei toracice în timpul inspirației şi expirației

În timpul inspirației se produce mărirea tuturor diametrelor cutiei toracice prin intervenția diafragmului şi ridicarea coastelor. Diafragmul este cel mai important muşchi respirator. Se turteşte în inspirație producând o mărire a diametrului longitudinal. Respirația normală, de repaus este realizată aproape în întregime datorită mişcărilor diafragmului. În graviditate şi la persoanele cu obezitate exagerată mişcările diafragmului sunt stânjenite. Prin contracția muşchilor intercostali externi se măreşte diametrul anteroposterior. În repaus grilajul costal este coborât; în inspir grilajul costal se ridică şi proiectează înainte sternul.

În respirație un rol important îl dețin şi muşchii larigelui. Contracția abductorilor corzilor vocale în inspirație deschide glota permițând pătrunderea aerului în trahee. Adductorii corzilor vocale închid glota în perioadele de deglutiție sau de vomă prevenind pătrunderea alimentelor în plămân. Inspirațiile profunde (forțate) se produc prin contracția muşchilor respiratori accesori: scalenii, lungul gâtului, sterno-cleido-mastoidienii, pectoralii.

Expirația constă din revenirea cutiei toracice şi a plămânilor la dimensiunile inițiale. Este un fenomen pasiv şi este datorat elasticității cartilajelor costale şi tendinței de retracție a plămânului. Retracția plămânului este urmarea scurtării fibrelor elastice din structura plămânului şi a tensiunii superficiale a lichidului care tapetează alveolele.La nivelul suprafeței interne a alveolelor pulmonare apa are tendința de a se aduna, iar moleculele de apă înconjoară aerul alveolar ; acesta are tendința de a a ieşi din alveole,iar acestea vor avea tendința de a se colaba. Efectul global îl reprezintă forța elastică de tensiune superficială.

Suprafața alveolelor pulmonare este tapetată de un lichid (surfactantul), substanță tensioactivă de suprafață, formată dintr-un amestec de proteine, fosfolipide şi ioni. Este secretat de către celulele epiteliale alveolare tip II. În timpul inspirației din cauza creşterii diametrului alveolar moleculele de surfactant se dispersează şi se adună în timpul expirației. În felul acesta surfactantul contribuie la stabilizarea mărimii alveolelor. Absența surfactantului este incompatibilă cu viața (prematuri).

Plămânul pluteşte în cavitatea toracică fiind înconjurat de un strat de lichid subțire lichidul pleural ; mişcările cutiei toracice sunt urmate cu fidelitate de plămâni. Datorită forței de retracție a plămânilor care tinde să turtească plămânii spre hil între cele două pleure apare o presiune subatmosferică numită vidul pleural. Presiunea pleurală este presiunea din spațiul pleural, fiind normal uşor negativă.

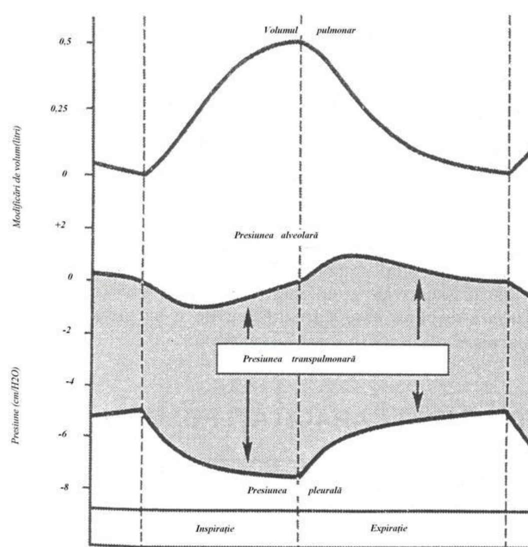


Figura nr. 5.2 Modificările presiunilor şi volumului pulmonar

Modificările presiunii pleurale şi ale volumului pulmonar se pot observa în figura nr.5.2. Presiunea alveolară este presiunea din interiorul alveolelor pulmonare. În repaus când glota este deschisă, aerul nu circulă între plămâni şi atmosferă, iar presiunea alveolară este egală cu presiunea atmosferică. În timpul unei inspirații normale presiunea din alveole scade la cca. -1cm apă ceea ce duce la pătrunderea în două secunde a aproximativ 0,5l de aer. În expirație se produc variații opuse: presiunea alveolară creşte la aproximativ +1 cm apă, ceea ce forțează cei 0,5l de aer inspirat să iasă din plămâni în 2-3 secunde.

Complianța pulmonară reprezintă măsura cu care plămânii cresc în volum pentru fiecare unitate de creştere a presiunii transpulmonare sau presiunea pleurală minus presiunea alveolară. Complianța totală a ambilor plămâni la adult este de aproximativ 200 ml/cm apă, adică la fiecare creştere a presiunii transpulmonare cu 1 cm apă volumul pulmonar creşte cu 200 ml. Relația între modificările de volum pulmonar şi cele ale presiunii transpulmonare se pot observa în figura nr.5.2.

Cele două curbe se numesc curba complianței inspiratorii şi curba complianței expiratorii. Aspectul particular este dat de forțele elastice pulmonare care se pot împărți în două grupe:

-forțele elastice ale țesutului pulmonar

-forțele elastice produse de tensiunea superficială a lichidului care căptuşeşte alveolele şi celelalte spații aeriene.

Minut volumul respirator reprezintă cantitatea totală de aer proaspăt deplasată în arborele respirator în fiecare minut, adică produsul dintre volumul curent și frecvența respiratorie. Pentru un adult normal minut volumul respirator este de aproximativ 6l/min. Frecvența respiratorie poate creşte până la 40-50/ min.

5.3 Difuziunea gazelor respiratorii

Cu fiecare respirație pătrund în alveole 350 ml aer proaspăt şi acelaşi volum de aer alveolar este expirat. Rezultă ca numai a şaptea parte din volumul de aer alveolar este reînnoit cu fiecare respirație. Oxigenul este absorbit în sânge continuu, iar alveolele sunt ventilate cu noi cantități de oxigen. Cu cât este absorbită în sânge o cantitate mai mare de oxigen, cu atât concentrația oxigenului în alveole va scădea mai mult. Cu cât reîmprospătarea cu oxigen a alveolelor are loc mai rapid, cu atât concentrația oxigenului din alveole va fi mai mare. De aceea, concentrația sau presiunea parțială a O_2 din alveole este controlata prin rata absorbției oxigenului în sânge şi prin rata ventilației alveolare.

Prin hiperventilație maximală nu se poate creşte p_{AO2} peste valoarea de 149 mmHg, aceasta reprezentând valoarea maximă a p_{O2} în aerul atmosferic saturat cu vapori de apă.

Dioxidul de carbon se formează în permanență în organism şi se elimină alveolar. P_{CO2} alveolar creşte direct proporțional cu rata excreției alveolare a CO_2. De asemenea, p_{CO2} alveolar scade invers proporțional cu ventilația alveolară.

După împrospătarea aerului alveolar etapa următoare este difuziunea O_2 din alveole în sângele capilarelor pulmonare şi a CO_2 în direcție opusă. Schimburile alveolare au loc după legile difuziunii gazelor şi în funcție de presiunea parțială şi solubilitatea lor.

Unitatea respiratorie este alcătuită dintr-o bronhiolă respiratorie, ducturi alveolare, antrumuri şi alveole. Pereții alveolelor sunt foarte subțiri, iar între ei se află o bogată rețea de capilare anastomozate între ele. Factorii de care depinde rata difuziunii gazelor sunt:

-grosimea membranei

-mărimea suprafeței
-coeficientul de difuziune
-diferența de presiune de o parte şi de cealaltă a membranei.

Tabel nr. 5.1 Presiunile parțiale ale gazelor respiratorii

	Aer atmosferic(mmHg)	Aer umid ifiat(mmHg)	Aer alveolar(mmHg)	Aer expirat(mmHg)
$_2$	597 (78,62%)	563,4 (74,09%)	569(74, 9%)	566(74, 5%)
$_2$	159 (20,84%)	149,3 (19,67%)	104 (13,6%)	120(15, 7%)
O_2	0,3 (0,04%)	0,3 (0,04%)	40(5,3 %)	27(3,6 %)
$_2O$	3,7 (0,5%)	47 (6,2%)	47(6,2 %)	47(6,2 %)
otal	760	760	760	760

Gazele trec prin mai multe straturi de lichid :
-lichidul care tapetează alveola
-membrana alveolo-capilară
-stratul de plasmă

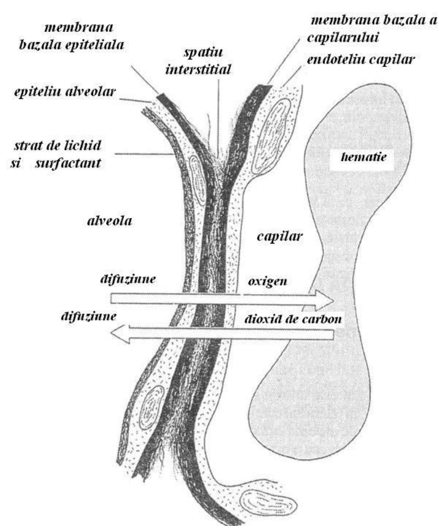


Figura nr.5.3 Structura membranei respiratorii

În aerul alveolar, presiunile parțiale : p_{O2} = 100 mm Hg, p_{CO2} = 40 mm Hg. În sângele venos condus prin artera pulmonară la alveole :

p_{O2} = 40 mmHg→ diferența de 60 mmHg ceea ce determină trecerea O_2 în sângele venos;

p_{CO2} = 46 mmHg în sângele venos → diferență de 6 mmHg ceea ce determină difuziunea CO_2 în aerul alveolar ; diferența de 6 mmHg deşi mică este suficientă deoarece CO_2 are un coeficient de solubilitate mai mare.

Viteza de difuziune a gazelor prin membrana alveolo-capilară (volumul de gaz ce difuzează în unitatea de timp) conform formulei lui Fick este :

$$\text{Viteza de difuziune} = \frac{\text{diferența de presiune} \times \text{coef.de solubil} \times \text{suprafața}}{\text{distanța} \times \text{greutatea moleculară}}$$

Suprafața este de 70 m^2 inspir normal ; poate ajunge la 100 m^2 inspir profund.

Distanța reprezintă grosimea peretelui alveolo-capilar sau membrana respiratorie alcătuită din următoarele straturi :

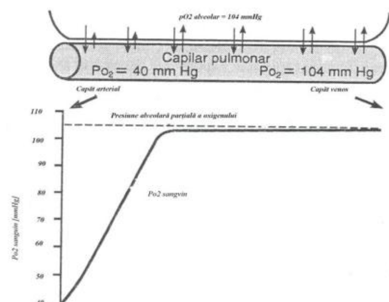
- strat de lichid la suprafață
- surfactantul
- celule epiteliale aşezate pe o membrană bazală
- spațiu interstițial
- membrana bazală a capilarului
- celule endoteliale
- plasma

Capacitatea de difuziune sau factorul de transfer reprezintă cantitatea de gaze care trec prin membrana alveolo-capilară în timp de 1 min la o diferență de presiune de 1mmHg . Pentru O_2 aceasta este de 21 ml/ min în repaus; variază între 20- 30 ml/ min; pentru CO_2, în repaus trec 400- 450 ml/min variind între 1200- 1300 ml/min. Un eritrocit străbate circulația pulmonară în aproximativ 0,75 sec în condiții de repaus ; difuziunea O_2 din alveole în sângele capilarelor pulmonare se produce în 0,30 sec. Rezultă că, timpul de difuziune este mai scurt decât cel de circulație. Aceasta garantează oxigenarea completă a sângelui. Chiar şi în efort, când timpul de circulație se reduce oxigenarea se realizează satisfăcător deoarece creşte capacitatea de difuziune a O_2. Oxigenarea sângelui arterial nu este de 100 % variind între 96- 98 % explicațiile fiind:

-inegalitatea aerării alveolelor;

-contaminarea sângelui oxigenat din venele pulmonare cu sângele adus de venele bronşice;

-trecerea sângelui venos coronarian în ventriculul stâng prin venele lui Thebesius



Echilibrarea concentrației CO_2 din alveole cu a celei din sânge se face aproape instantaneu, iar scurtarea timpului de circulație pulmonară nu are efecte asupra schimbului CO_2

Sângele arterial ajunge la țesuturi la o p_{O2} de 95 mmHg; în lichidul interstițial p_{O2} este de numai 40 mmHg.

Această diferență foarte mare determină o difuziune a oxigenului extrem de rapidă, până în momentul în care p_{O2} sanguin scade la 40 mmHg.

Figura nr.5.6 Preluarea sângelui capilar de către sângele capilar pulmonar(după Milhorn şi Pulley)

Presiunea minimă a oxigenului necesară satisfacerii complete a nevoilor de oxigen este cuprinsă între 1-3 mmHg. În interiorul celulei p_{O2} este mai scăzut decât în capilare, în medie fiind 23 mmHg, în funcție față de distanța față de capilar.

Din activitatea celulelor rezultă CO_2 a cărui presiune parțială intracelulară creşte; aceasta va determina difuziunea din celule spre capilarele tisulare.CO_2 difuzează în sens opus difuziunii oxigenului, dar are loc de 20 ori mai rapid. De aceea şi diferențele de presiune care determină difuziunea CO_2 sunt mult mai mici decât cele care determină difuziunea O_2.

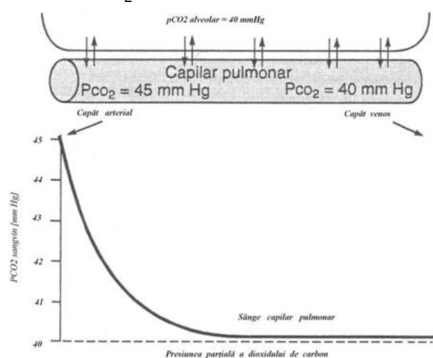


Figura nr. 5.5 Difuziunea CO_2 din sângele pulmonar în alveole(după Milhorn şi Pulley)

5.4 Transportul O_2. Curba de disociere a O_2Hb

Se realizează sub două forme: dizolvată în plasmă şi combinată, sub forma oxihemoglobinei. Cantitatea de O_2 dizolvată depinde de :

-p_{O2}
-coeficientul de solubilitate
-temperatură

La o presiune parțială a oxigenului de 100 mmHg se solubilizează 0,29 ml; la nivelul capilarelor tisulare la o presiune de 40 mmHg volumul de O_2 dizolvat este 0,12ml, cantitate redusă, dar foarte importantă: numai această formă trece prin membrana alveolo-capilară şi este eliberată țesuturilor. Când se inspiră O_2 pur în sângele arterial se dizolvă 2 ml %

O_2 ceea ce acoperă aproape jumătate din necesitățile de O_2 pentru perioade scurte de timp. Hiperoxia de lungă durată(24 h) provoacă edem pulmonar.

Forma de transport a oxigenului combinată reprezintă 97%. Sub această formă capacitatea de transport este de 70x mai mare decât a plasmei. In hemoglobină fierul se prezintă ca şi fier feros, adică prezintă 6 valențe care leagă O_2.Combinația este reversibilă de aceea procesul se numeşte oxigenare nu oxidare (Fe rămâne feros). 1 g hemoglobină fixează 4 O_2.Oxigenul se combină cu hemoglobina la nivelul capilarelor pulmonare unde valoarea p_{O2} este ridicată şi este eliberat la nivel tisular, unde presiunea oxigenului este joasă.

Capacitatea de oxigenare reprezintă volumul maxim de O_2 care poate fi fixat pe 1 g hemoglobină. Hemoglobină fixează 1,39 ml O_2 / g; în sânge avem în medie 15 g hemoglobină deci se fixează 20,8 ml O_2. La fumatori capacitatea de oxigenare este scăzută (1,2- 1,25 ml O_2/ g hemoglobină) din cauza blocării unei părți din hemoglobină cu oxid de carbon. Chiar şi la nefumători capacitatea de oxigenare este de numai 1,30 ml O_2/g Hb din cauza prezenței unei mici cantități de methemoglobină şi poluării atmosferei cu CO.

J.Barcroft (1925) a urmărit, experimental, modul în care O_2 se fixează pe hemoglobină.S-au realizat experimente în vase Warburg în care sângele a fost supus la presiuni parțiale variabile ale O_2.Concluzia a fost că nu există un raport liniar între proporția HBO_2 şi presiunea parțială a gazului.

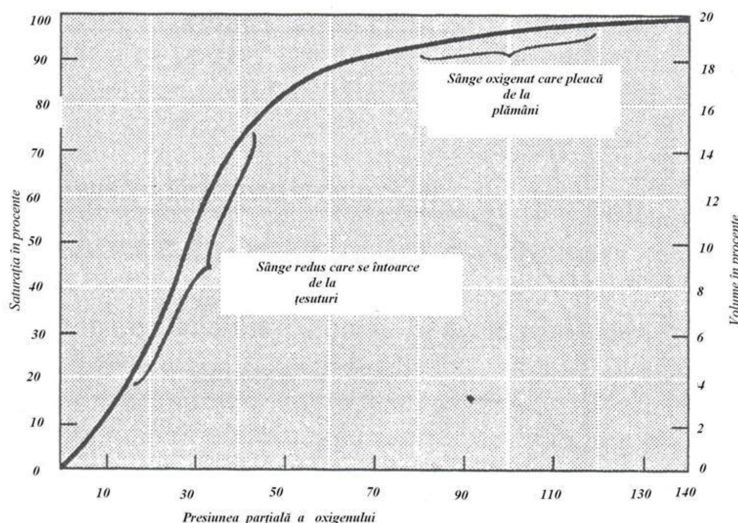


Figura nr 5.6 Curba de disociere a oxihemoglobinei

La presiuni scăzute ale O_2 afinitatea O_2 pentru hemoglobină este redusă, dar se măreşte sub efectul O_2. Dincolo de presiunea de 30 mmHg curba ia aspect de hiperbolă, iar între 50- 100 mmHg aproape orizontală. Saturația hemoglobinei cu O_2 la presiunea de 50 mmHg reprezintă doar 85 %. Sub 40 mmHg (HbO_2=70 %) curba tinde să devină verticală permițând

eliberarea O_2 țesuturilor la variații mici ale p_{O2}. Forma sigmoidă a curbei de disociere a oxihemoglobinei se explică prin fixarea succesivă a O_2 pe cei patru atomi de Fe conținuți de molecula de hemoglobină. Atașarea O_2 de un hem modifică forma lanțului polipeptidic de care se găseşte conectat, dar şi a lanțului învecinat favorizând oxigenarea hemului următor. Astfel, O_2 devine catalizatorul propriei sale fixări.

Hemoglobina redusă se află într-o stare tensionată din cauză că Fe din interiorul celor patru hemi este pentacoordonat, adică fixat prin patru legături covalente de atomii de N ai nucleului tetrapirolic şi printr-o legatură covalentă cu N grupării imidazolice a histidinei. Fe pentacoordonat are spinul electronic ridicat şi diametrul atomului mai mare decât spațiul central al nucleului tetrapirolic. De aceea, atomii de Fe sunt în alt plan față de cel al hemului, la distanță de 0,083nm. Lanturile polipeptidice din constituția hemoglobinei reduse sunt legate între prin punți saline, necovalente, între radicalii $-NH_3^+$ şi $-COO^-$ ai aminoacizilor terminali. Când pe valența a 6-a a Fe se fixează O_2 sau CO atomul devine hexacoordonat, spinul electronic scade, la fel şi diametrul ceea ce determină așezarea lui în planul nucleului tetrapirolic.

O_2 se cuplează mai cu hemul, prins de polipeptidul alfa 1, apoi pe alfa2; în același timp, se rup cele patru punți saline dintre lanțurile alfa ceea ce determină eliberarea H^+. Lanțurile beta eliberate expulzează 2,3DPG. Oxigenul se poate astfel fixa foarte uşor de hemul cuplat cu polipetidul beta. Apropierea sau îndepărtarea lanțurilor beta joacă un rol esențial în schimbarea afinității hemoglobinei pentru O_2. Modificările prezentate au loc extrem de rapid (0,01s).

Curba de disociere deviază spre :

- dreapta : când scade pH (acidoza), creşterea concentrației O_2, creşterea temperaturii sângelui, creşterea concentației intraeritrocitare a 2,3 DPG (difosfogliceratul)
- stânga : pH crescut (alcaloza), mari cantități de hemoglobină de tip fetal (eliberarea mai lentă a O_2).

Modificările afinității hemoglobinei pentru O_2 sub influența variațiilor concentrației CO_2 din sânge are importanță în oxigenarea pulmonară a sângelui cât şi în eliberarea O_2 în țesuturi. In plămâni, din cauza difuzării CO_2 din sânge în alveole, presiunea parțială a CO_2 scade, creşte pH sanguin ceea ce determină deplasarea la stânga a curbei de disociere a O2Hb şi măreşte fixarea O_2 pe hemoglobină. In țesuturi, din cauza penetrării CO_2 din celule în sânge curba de disociere a O2Hb deviază spre dreapta scăzând afinitatea hemoglobinei pentru O_2. Se eliberează astfel mai mult O_2 din eritrocite care difuzează spre țesuturi.

2,3 DPG rezultă din glicoliza intraeritrocitară sub acțiunea 2,3DPG mutazei, enzimă prezentă exclusiv în eritrocite. Eritrocitele conțin concentrații mari de 2,3DPG în cantități echimoleculare cu hemoglobina. Apare ca un anion nedifuzabil, puternic electronegativ care se leagă de lanțurile beta ale hemoglobinei dezoxigenate. Sinteza 2,3 DPG creşte sub influența hormonilor androgeni, tiroidieni, somatotrop, în timpul alcalozei. La altitudine creşterea 2,3 DPG este determinată de alcaloza respiratorie şi, alături de hiperventilație şi ridicarea progresivă a concentrației de hemoglobină asigură o mai bună adaptare la mediu. La persoanele neantrenate, în efortul fizic mărirea concentrației 2,3 DPG se realizează în 60 min. La persoanele antrenate concentrațiile 2,3 DPG sunt mărite. Anumite hemoglobine patologice manifestă o afinitate mărită pentru O_2 eliberând O_2 cu dificultate ceea determină hipoxie, respectiv stimularea eritropoezei.

5. 5 Transportul CO_2

În condiții normale, de repaus fiecare decilitru de sânge transportă de la țesuturi la plămâni aproximativ 4 ml dioxid de carbon. Se realizează sub trei forme :

-dizolvată – cea mai mică proporție

-bicarbonat de sodiu

-combinații cu hemoglobina și proteinele plasmatice.

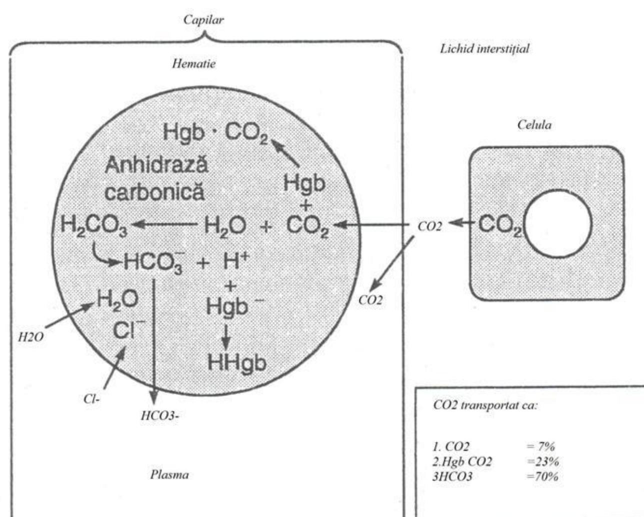


Figura nr.5.7 Transportul CO_2 în sânge

Forma dizovată este direct proporțională cu pCO_2 : în sângele venos presiunea este 45 mmHg ceea ce corespunde la 2,75 ml % CO_2 dizovat, iar în sângele arterial, la o presiune de 40 mmHg se dizolvă 2,4 ml % .

Cea mai mare proporție (70 %) se transportă sub formă de bicarbonat de sodiu care se formează prin fenomenul de membrană Hamburger. În prezența anhidrazei carbonice, prezentă în eritrocite CO_2 reacționează cu apa formând acid carbonic. În etapa următoare acidul carbonic disociază în ioni de hidrogen și de bicarbonat. Cea mai mare parte a ionilor H se combină cu hemoglobina; în schimb, cea mai mare parte a ionilor bicarbonat difuzează în plasmă în schimbul ionilor de clor, care difuzează în eritrocit. Din acest motiv concentrația ionilor de clor în eritrocite este mai mare în sângele venos.

În afară de combinația cu apa, CO_2 se poate combina direct cu hemoglobina formând carbaminhemoglobina, combinație reversibilă. O cantitate mică reacționează în mod asemănător cu proteinele plasmatice. Cantitatea teoretică de CO_2 ce poate fi trasportată sub formă de carbamați reprezintă 30% din cantitatea totală, adică 1,5 ml de CO_2/dl sânge. Din cauză că această reacție decurge foarte lent, comparativ cu formarea acidului carbonic se consideră că, practic doar 15-25% din cantitatea de CO_2 este transportată sub această formă.

5.6 Reglarea respirației

Ventilația pulmonară este reglată astfel încât componenta gazoasă a sângelui arterial să fie constantă. Există mecanisme de reglare nervoase şi umorale; voluntară şi automată.

5.6.1.Reglarea nervoasă

Reglarea voluntară își are centrul în scoarța cerebrală ; acest centru își exercită influența asupra motoneuronilor ce comandă muşchii respiratori.

Centrii mecanismului automat-centrul respirator- se găsesc în bulb şi punte, bilateral; căile eferente sunt în cordoanele laterale şi ventrale ale măduvei spinării. Secționarea măduvei spinării în zona cervicală superioară duce la oprirea respirației.

Centrii respiratori se găsesc în trei porțiuni :

-dorso-mediană- în dreptul nc. tractului solitar- şi conține două tipuri de neuroni :

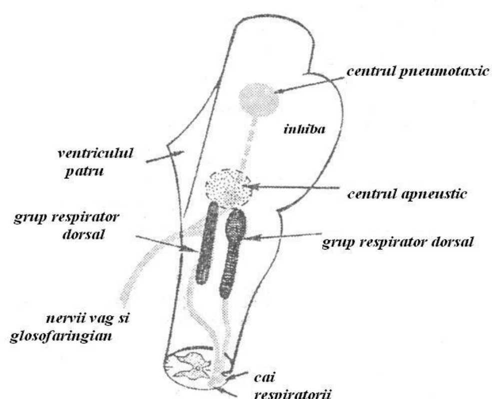
- alfa – descarcă impulsuri în inspir
- beta- descarcă impulsuri în inspir şi în expir

-ventro-laterală, în zona nucleului ambiguu şi retroambiguu

-centrul pneumotaxic situat dorsal, în porțiunea superioară a punții.

Neuronii expiratori se găsesc în regiunea caudală şi ventrală a bulbului însoțind nucleul retroambiguu. Nu funcționează simultan cu cei inspiratori.

Neuronii respiratori din bulb constituie centrul respirator automat care comandă contracția sau relaxarea ritmică a musculaturii respiratorii (12—16 resp/min). Ritmul de bază al respirației este generat în principal de activitatea neuronilor respiratori dorsali.



Centrul pneumotaxic transmite impulsuri continuu către aria inspiratorie. Rolul său constă în limitarea inspirației.

Acțiunea sa are însă un efect secundar de creştere a frecvenței respirației deoarece limitarea inspirației scurtează şi expirația, deci întreaga durată a ciclului respirator.

Figura nr.5.8 Organizarea anatomică a centrului respirator

Rolul grupului neuronal ventral diferă de cel al grupului dorsal; în timpul respirației obişnuite rămân total inactivi. Neuronii acestei arii, unii inspiratori, alții expiratori coordonează respirația în condițiile creşterii ventilației pulmonare.

Activitatea ritmică a centrilor respiratori bulbari este modificată de centrii nervoşi învecinați şi supraiacenți :

-centrul deglutiției, centrul vomei (din vecinătate): respirația se opreşte în timpul vomei, deglutiției;

-în cursul reacțiilor de termoreglare centrii respiratori primesc impulsuri de la hipotalamus;

-scoarța cerebrală : opreşte respirația dacă este cazul: sub apă, vorbirea, cântatul, fluieratul ; reacții psihoemoționale etc.

Centrii respiratori din formațiunea reticulară pot primi impulsuri şi din alte formațiuni din cauza colateralelor şi anume:

- exteroceptorii cutanați: stimuli dureroşi, termici stimulează sau inhibă respirația (rece- inhibă, cald –stimulează)
- proprioceptorii din musculatura scheletică –intensifică respirația (important în efortul fizic)
- aferențe de la plămâni – de la trei tipuri de receptori :

a) receptori care se adaptează lent
b) receptori care se adaptează rapid
c) receptori J

Receptorii care se adaptează lent se găsesc în musculatura bronşiilor şi bronşiole; stimularea lor prin destinderea bronşiilor (în inspir) generează impulsuri transmise prin nervii vagi la centrii bulbari determinând inhibarea inspirației şi declanşând expirația, mecanism descris de Hering si Breuer (reflexul de inflație plumonară Hering si Breuer).

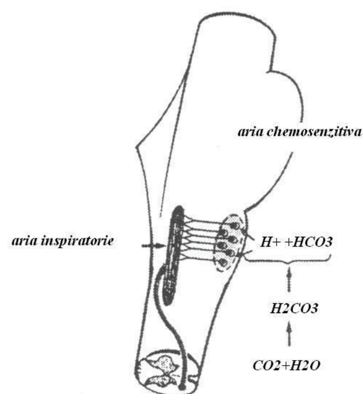
Receptorii care se adaptează rapid se găsesc în mucoasa traheei, bronhiilor mari; stimularea lor prin acțiunea fumului de țigară sau substanțe cum sunt histamina, serotonina determină tuse, secreție mărită de mucus, bronhospasm (criza de astm).

Receptorii J se găsesc între epiteliul alveolar şi peretele capilar (juxtacapilari). Stimularea lor de către destinderea spațiului interstițial determină tahipnee.

- aferențe de la arborele circulator: prin chemoreceptori sau baroreceptori din sinusul carotidian. Chemoreceptorii sunt stimulați de scăderea p_{O2} şi creșterea CO_2, H^+ ceea ce determină accelerarea respirației. Stimularea baroreceptorilor (prin creşterea presiunii arteriale) determină oprirea respirației. Scăderea presiunii arteriale stimulează respirația.

5.6.2 Reglarea umorală

Hipoxia (scăderea O_2 şi creşterea CO_2, H^+) acționează asupra chemoreceptorilor periferici sau centrali; rezultă intensificarea respirației. Principalul factor umoral reglator în reglarea respirației se consideră a fi CO_2 . Analog ariilor neuronale descrise anterior



există şi o arie neuronală chemosenzitivă, localizată bilateral întinsă până la mai puțin de 1mm de suprafața ventrală a bulbului rahidian.Această zonă este foarte sensibilă la concentrația ionilor de hidrogen și a p_{CO2} . Deşi aria este foarte sensibilă la variațiile concentrației H^+ acest mecanism este mai puțin important având în vedere faptul că aceşti ioni străbat foarte greu bariera hematoencefalică sau sânge-lichid cefalorahidian.

Figura nr. Stimularea ariei inspiratorii de către aria chemosenzitivă

Efectul CO_2 de stimulare a ariei chemosenzitive este indirect; apa împreună cu CO_2 formează acid carbonic care disociază în bicarbonați și H^+, iar efectul de stimulare este datorat acestui ion. Bariera hematoencefalică este nesemnificativă pentru CO_2, aşa că, ori de câte ori p_{CO2} creşte în sânge, creşte şi în lichidul interstițial al trunchiului cerebral.

Chemoreceptorii periferici sunt foarte sensibili la variații mici ale p_{O2} din sânge, precum şi la schimbările p_{CO2} şi H^+.Cei mai mulți chemoreceptori se găsesc în corpusculii carotidieni şi aortici.Corpusculii carotidieni se găsesc la nivelul bifurcației arterelor carotide comune, iar fibrele nervoase aferente pleacă prin nervii Hering spre nervii glosofaringieni şi apoi spre zona respiratorie dorsală din bulbul rahidian. Corpusculii aortici sunt localizați la nivelul arcului aortic; fibrele aferente pătrund prin nervii vagi și apoi ajung tot în zona respiratorie dorsală. Aceşti chemoreceptori sunt expuşi doar la sânge arterial. Dacă concentrația O_2 în sângele arterial scade, mai ales la presiuni p_{O2} cuprinse între 60-30mmHg, chemoreceptorii periferici devin puternic stimulați. Creşterea concentrației CO_2 şi a H^+ excită chemoreceptorii periferici şi stimulează activitatea respiratorie.

Respirația în efort

Se intensifică deși în sângele arterial concentrația O_2 şi CO_2 rămân normale. În sângele venos pO_2 măsoară 40 mmHg, iar în efort ajunge la 20-25 mmHg. Consumul de O_2 în repaus (250 ml /min) ajunge în efort la 2000 ml /min, în raport cu intensitatea efortului. În timpul efortului se produce acid lactic în cantitate mare care se combină cu bicarbonatul rezultând H_2CO_3 care se descompune în CO_2 şi H^+.

Există o limită maximă a consumului de O_2 ; apoi consumul rămâne la acelaşi nivel (platou). Efortul se desfăşoară cu datorie de O_2, iar după încetarea efortului are loc plata datoriei de O_2 ; astfel respirația se menține la un nivel ridicat (90 min).

5.7. Reflexe declanşate de iritarea căilor aeriene

Tusea este o inspirație se aproximativ 2,5l urmată de o expirație la început cu glota închisă (cu creşterea presiunii intrapulmonare peste 100 mmHg) după care glota se deschide brusc şi aerul se elimină exploziv în mediul înconjurător cu o viteză mare. Odată cu aerul sunt antrenate şi particulele străine de pe traiectul căilor respiratorii.Receptorii sunt localizați: zona bifurcației traheei, bronhii extrapulmonare, laringe, pleură, intestine (viermi intestinali), ovar (insuficiența ovariană).

Strănutul reprezintă un efort respirator cu glota deschisă, aerul fiind blocat un timp de vălul palatului; apoi se deschide brusc şi aerul este eliminate prin cavitățile nazale (până la 6 m). Reflexul este declanşat de iritarea terminațiilor trigeminale şi olfactive din mucoasa nazală.

Sughițul este contracția spasmodică a diafragmului însoțită de o inspirație în cursul căreia glota se închide brusc. Exprimă iritația nervului frenic sau a diafragmului.

Plânsul este o reacție psihoemotivă caracterizată prin modificări respiratorii şi vegetative: respirații sacadate urmate de expirații prelungite associate cu secreția lacrimală.

5.8 Tulburări ale transportului sanguin de gaze

Hipoxemia reprezintă scăderea concentrației O_2 în sângele circulant. Hipoxia este reducerea O_2 în țesuturi, iar anoxia absența O_2 în țesuturi.

Hipercapnia reprezintă acumularea CO_2 în organism; determină o senzație de sete de aer. Dispneea este o senzație subiectivă de respirație dificilă, uneori dezagreabilă şi asociată cu stare de anxietate.

Asfixia este ocluzionarea căilor respiratorii ceea ce duce la hipoxie însoțită de hipercapnie acută. Urmează eforturi respiratorii violente, creşterea presiunii arteriale, tahicardie, scăderea pH, convulsii. După un timp mişcările respiratorii se opresc, presiunea arterială se reduce, iar inima îşi încetează activitatea.

5.9 Respirații patologice

Respirația Cheyne-Stokes se caracterizează prin respirații cu amplitudine crescândă şi descrescândă întrerupte de perioade de apnee. Un ciclu durează între 45 sec-3 minute. Se datorează unei hipoexcitabilități a centrului respirator.Centrii respiratori sunt sensibili numai la concentrații mari ale CO_2 din sânge. Când centrii sunt stimulați se produce hiperpnee, eliminarea în exces a CO_2 şi excitarea încetează. In perioada de apnee se acumulează din nou CO_2 şi ciclul reîncepe. Este fiziologică la nou-născut şi la bătrâni în timpul somnului (scleroza arterelor cerebrale). Patologic: insuficiența cardiacă, uremia, intoxicații cu morfina, hemoragii cerebrale.

Respirația Biot prezintă perioade de respirație normală între care se intercalează perioade de apnee. Ciclul durează între 10 sec şi minute. Apare la personae cu leziuni ale centrilor respiratori (scurt timp înainte de deces).

Respirația Kussmaul – marea respirație acidotică- este întâlnită în toate comele acidotice: diabetică, mai puțin uremică. Mişcările respiratorii sunt ample, zgomotoase, cu pauze atât după inspir cât şi după expir (respirație în patru timpi: inspir-pauză- expir-pauză).

6. FIZIOLOGIA APARATULUI DIGESTIV

6.1.NOȚIUNI DE ANATOMIE FUNCȚIONALĂ A APARATULUI DIGESTIV

Aparatul digestiv cuprinde tubul digestiv (cavitatea bucală, faringe, esofag, stomac, intestinul subțire, intestinul gros) şi glandele anexe (glandele salivare, ficatul şi pancreasul). Rolul său este de a realiza ingerarea, prelucrarea şi descompunerea alimentelor complexe în principii alimentare simple ce pot fi utilizate de către țesuturi pentru satisfacerea nevoilor plastice, energetice şi funcționale. Fiecare segment al tubului digestiv este adaptat unei funcții specifice: esofagul serveşte trecerii simple a alimentelor, stomacul şi colonul la depozitarea lor, iar intestinul subțire, prin bogăția enzimatică oferită de sucul intestinal şi sucul pancreatic, la care se adaugă acțiunea bilei, asigură descompunerea completă a alimentelor şi absorbția lor (fig.1).

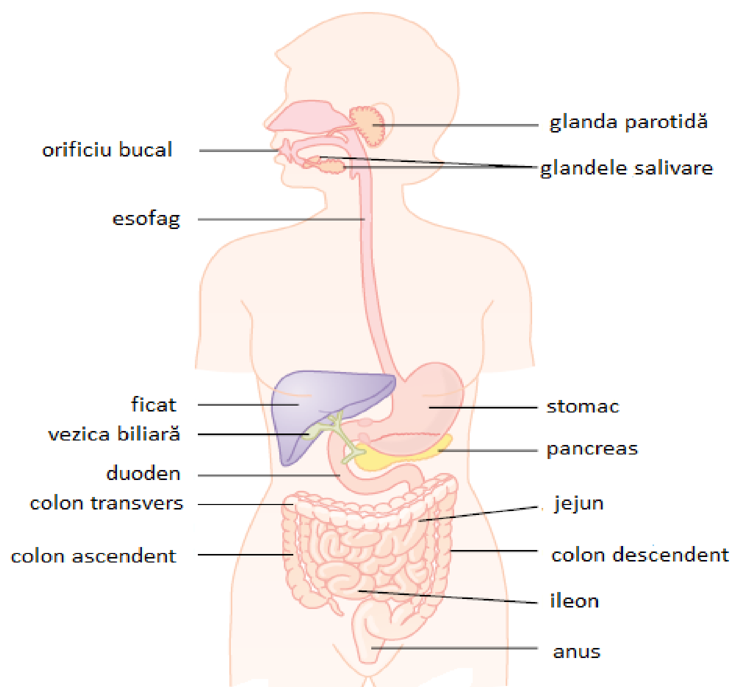


Figura 1 – Tractul digestiv.

Realizarea acestor funcții implică:

- deplasarea alimentelor prin tubul digestiv;
- secreția sucurilor digestive şi digestia alimentelor;
- absorbția produşilor de digestie, a apei şi electroliților;
- transportul substanţelor absorbite;
- controlul nervos şi endocrin al acestor funcții.

Peretele intestinal, aşa cum este ilustrat în fig.2, este alcătuit din următoarele straturi, de la interior spre exterior:

- mucoasa, care include în structura sa numeroase glande exocrine care secretă enzime şi glande mucoase care secretă mucus;
- submucoasa;
- stratul muscular, cu fibre netede circulare interne şi longitudinale externe;
- seroasa (adventicea), absentă în zona esofagiană şi distală a rectului.

În profunzimea mucoasei există un strat subțire de fibre musculare netede circulare, numit muscularis mucosae, care atunci când se contractă încrețesc mucoasa şi împing sângele şi limfa cu substanţele absorbite în zonele prevăzute cu vilozități (jejunul şi ileonul).

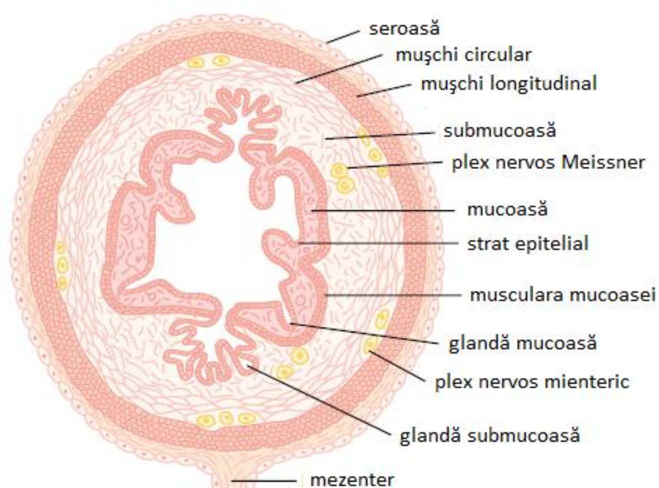


Figura 2 – Secțiune transversală prin intestin.

Funcţia motorie intestinală este realizată de către tunicile musculare. Fibrele musculare netede au lungimea cuprinsă între 200-500 µm, lăţimea de 2-10 µm şi se aranjează în fascicule ce cuprind aproximativ 1000 de fibre paralele. În fiecare fascicul, fibrele musculare sunt conectate între ele printr-un număr mare de joncţiuni lacunare. Aceste joncţiuni lacunare opun o rezistență electrică minimă la deplasarea ionilor dintr-o celulă la alta, ceea ce permite trecerea rapidă intercelulară a semnalelor electrice. De aceea muşchiul neted gastrointestinal funcționează ca un sincițiu.

6.1.1. Activitatea electrică a musculaturii netede a tractului digestiv

Musculatura netedă a tractului digestiv prezintă o activitate electrică aproape constantă, reprezentată de două tipuri de unde electrice: undele lente sau ritmul electric de bază şi potențialele de acțiune.

Undele lente sunt modificări lente, ondulante ale potențialului de repaus, cu o frecvență de 3 unde pe minut la nivelul stomacului, 12 unde pe minut în duoden şi 8 - 9 unde pe minut în ileonul terminal.

În mod normal potențialul de repaus din fibrele musculare netede digestive se situează între -50 şi -60 mV. Când depăşeşte -40 mV apar automat potențialele de acțiune, care sunt cu atât mai frecvente cu cât depolarizarea undei lente se situează peste valoarea de -40 mV (fig.3).

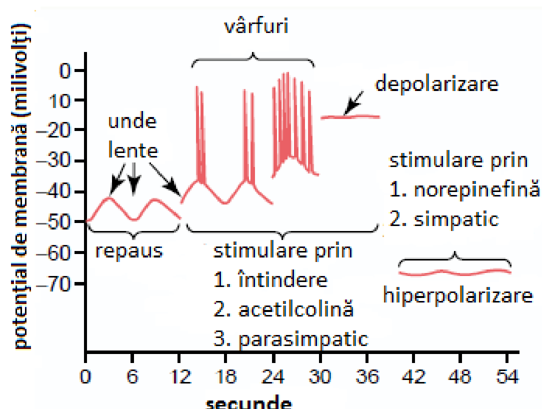


Figura 3 – Potențialele de membrană ale musculaturii netede intestinale.

6.1.2. Controlul nervos al funcției gastrointestinale

Controlul nervos al peretelui intestinal (fig.4) implică:

- plexurile mienteric şi submucos;
- sistemele nervoase simpatic şi parasimpatic care realizează controlul extrinsec al acestor plexuri;
- fibrele senzitive de la nivelul epiteliului luminal şi peretelui intestinal către plexurile enterice şi de aici către ganglionii prevertebrali, măduva spinării şi trunchiul cerebral.

Tractul gastrointestinal deține in peretele său un sistem nervos propriu, numit sistemul nervos enteric, ce cuprinde aproximativ 100 de milioane de neuroni. Sistemul enteric este format din două plexuri: un plex intern, situat în submucoasă (plexul Meissner) şi un plex extern, situat între straturile musculare longitudinal şi circular (plexul mienteric sau plexul Aűerbach). Neuronii din plexul mienteric eliberează ca mediatori acetilcolina, serotonina, acidul gama aminobutiric (GABA), oxidul nitric (NO), polipeptidul vasoactiv intestinal (VIP), substanța P, somatostatina, etc. Neuronii din plexurile Meissner eliberează acetilcolină, VIP, substanța P, somatostatină, polipeptidul eliberator de gastrină, VIP, NO. Plexul mienteric controlează în special funcția motorie a tractului gastrointestinal, iar plexul submucos funcția secretorie gastrointestinală şi fluxul sangvin local.

Controlul autonom al tractului gastrointestinal se realizează prin fibrele parasimpatice intestinale cu originea în peretele intestinal (excepție un număr restrâns de fibre ce asigură inervația cavității bucale, faringelui şi a colonului distal) şi fibrele simpatice cu originea în segmentele T5-L2 ale măduvei spinării. În general acțiunea celor două sisteme este antagonistă, parasimpaticul fiind excitator, iar simpaticul inhibitor.

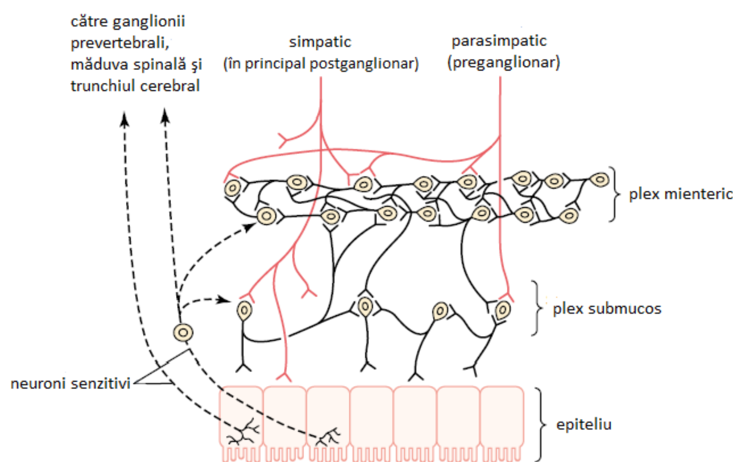


Figura 4 – Controlul nervos al peretelui intestinal.

6 .2. MOTILITATEA TUBULUI DIGESTIV

6 .2.1. Masticația

Masticația reprezintă procesul de prelucrare mecanică a alimentelor introduse în cavitatea bucală şi de însalivare a acestora, cu formarea bolului alimentar. La masticație participă dinții şi musculatura ce asigură mişcările mandibulei, limbii, buzelor şi obrajilor.

Dinții joacă un rol important în acest proces prin tăierea alimentelor (incisivii), sfâşierea lor (caninii), respectiv măcinarea acestora (premolarii şi molarii).

Majoritatea muşchilor masticatori sunt inervați de ramura motorie a nervului V cranian (trigemen), iar procesul masticației este controlat de nuclei ai trunchiului cerebral. Mişcări masticatorii pot fi determinate prin stimularea formațiunii reticulate din apropierea centrilor gustativi din trunchiul cerebral, ca şi a unor arii hipotalamice, amigdaliene sau corticale din apropierea ariei senzitive gustative şi olfactive.

O mare parte a procesului masticator are la bază reflexul masticator. Masticația rezultă din alternanța reflexelor de coborâre şi ridicare a mandibulei, cu participarea căilor aferente şi eferente ale nervilor cranieni trigemen, hipoglos şi glosofaringian. Introducerea alimentelor în cavitatea bucală stimulează receptorii răspândiți în dinți, gingie, mucoasa palatului dur, limbă, iar impulsurile sunt transmise pe calea nervului trigemen în protuberanță şi determină contracția muşchilor ce coboară mandibula. Acesta, prin întinderea fusurilor neuro-musculare ale muşchilor ridicători ai mandibulei, declanşează reflexul miotatic, urmat de contracția muşchilor şi de contactul prin presare a bolului alimentar de mucoasa bucală, dinți şi gingii. Astfel este inițiat un nou reflex de coborâre a mandibulei, cu repetarea ciclică a procesului.

Fărâmițarea alimentelor în particule cât mai mici facilitează digestia lor, deoarece:

- suprafața lor devine mai extinsă şi sunt atacate mai uşor de enzimele digestive;
- previne escoriațiile de la nivelului tractului gastro-intestestinal;
- stimulează secreția salivară;
- intervine în recepția olfactivă şi gustativă;
- stimulează reflex secreția şi motilitatea digestivă, grăbind evacuarea alimentelor din stomac în intestinul subțire şi respectiv în toate porțiunile următoare ale tractului gastro-intestinal.

6 .2.2. Deglutiția

Deglutiția reprezintă procesul prin care bolul alimentar trece din cavitatea bucală în stomac în cursul a trei timpi:
- timpul bucal (etapă voluntară);
- timpul faringian (etapă involuntară);
- timpul esofagian (etapă involuntară)

Timpul bucal al deglutiţiei

În momentul în care bolul alimentar este aşezat în zona dorsală a limbii, acesta este împins posterior în faringe datorită presiunii pe care o exercită limba prin mişcarea ei în sus şi posterior asupra palatului moale (fig.5).

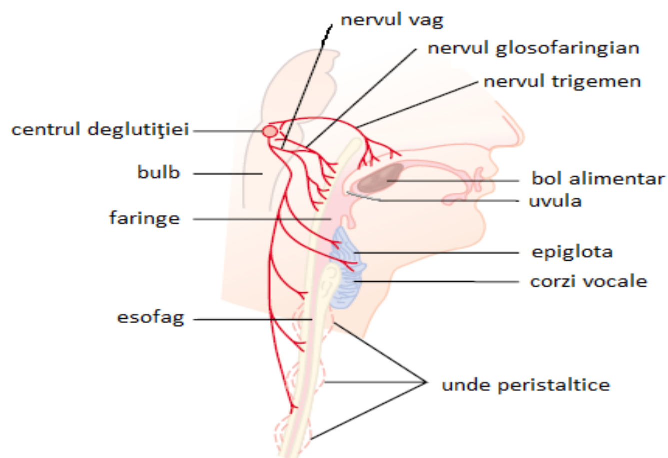


Figura 5 – Mecanismul deglutiției.

Timpul faringian al deglutiției

Stimularea receptorilor situați în mucoasa istmului buco-faringian declanşează impulsuri ce ajung la trunchiul cerebral şi determină o serie de contracții musculare faringiene automate. Alimentele pătrunse în faringe se deplasează spre esofag deoarece căile nazală, bucală şi laringiană sunt blocate, după cum urmează:
- ridicarea vălului palatului obstruează choanele;

- menținerea bazei limbii ridicată, prin contracția susținută a milohioidianului, împiedică revenirea bolului alimentar în cavitatea bucală;

- ridicarea laringelui sub baza limbii şi presarea epiglotei peste laringe împiedică alimentele să pătrundă în căile aeriene. În timpul deglutiției respirația se opreşte datorită faptului că centrii deglutiției inhibă în mod specific centrii respiratori bulbari, în orice moment al ciclului respirator.

Bolul alimentar se va deplasa în esofagul superior, datorită următoarelor evenimente:

- ridicarea laringelui ce măreşte deschiderea esofagului;
- relaxarea sfincterului esofagian superior;
- apariția unei unde peristaltice rapide, cu originea în porțiunea superioară a faringelui, care împinge bolul alimentar în esofag.

Timpul esofagian al deglutiției

Bolul alimentar progresează prin esofag datorită undelor peristaltice primare şi secundare care trebuie să învingă rezistența cardiei şi să împingă alimentele în stomac. Undele primare sunt continuarea undelor plecate din faringe. Undele peristaltice secundare sunt produse prin distensia esofagului, atunci când unda peristaltică primară nu poate asigura deplasarea bolului spre stomac.

Reglarea deglutiției

Deglutiția este un act motor complex, reglat pe cale nervoasă. Reflexul de deglutiție cuprinde:

- zone reflexogene: istmul buco-faringian;
- calea aferentă, ce conduce impulsurile la nucleul tractului solitar sau nucleii asociați, este constituită din nervii trigemen, glosofaringian şi vag;
- centrul deglutiției se află în bulb şi partea inferioară a protuberanței;
- calea eferentă este reprezentată de fibrele motorii ale nervilor trigemen, facial, glosofaringian, vag, hipoglos .

Peristaltica celor 2/3 inferioare ale esofagului şi activitatea sfincterului cardial este coordonată de plexul mienteric Aűerbach.

Inervația extrinsecă este:

- parasimpatică, vagală, cu efect de stimulare a peristalticii esofagiene şi de relaxare a sfincterului cardial;
- simpatică, cu originea în lanțul vertebral lateral cervico-toracic, inhibă motilitatea şi contractă sfincterul cardial.

6.2.3. Motilitatea gastrică

Stomacul este un organ cavitar musculos (fig.6), a cărui motricitate asigură:

- depozitarea unor mari cantități de alimente şi trecerea lor fracționată în duoden;
- amestecarea acestor alimente cu secrețiile gastrice şi formarea unui amestec semilichid, chimul gastric;
- evacuarea lentă a alimentelor din stomac în duoden.

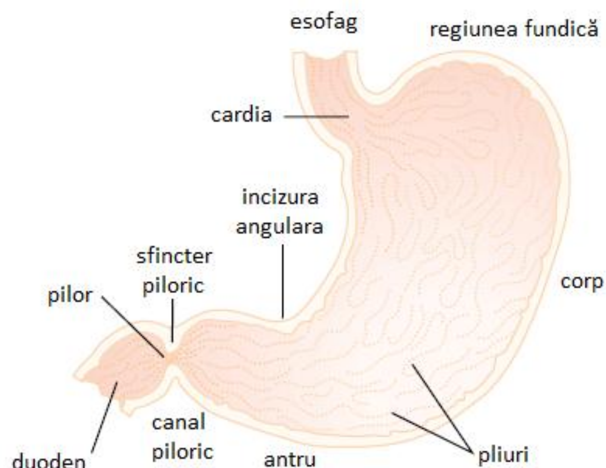


Figura 6 – Anatomia stomacului.

Alimentele pătrunse în stomac se așează în cercuri concentrice la nivelul corpului gatric, primele introduse sunt mai aproape de pereți, iar alimentele recent introduse sunt dispuse în apropierea cardiei. Stocarea alimentelor se face fără modificări semnificative ale presiunii intragastrice, până la limita de 1500 ml. Acest fenomen de adaptare a tonusului muscular la conținutul gastric este datorat unui reflex vagal şi este denumit relaxare receptivă. Distensia gastrică determină eliberarea unor mediatori (VIP, NO) la nivelul plexului mienteric Aűerbach, mediatori cu efect relaxant muscular.

Amestecarea alimentelor cu secrețiile gastrice este datorată contracțiilor de amestecare (tonice) și contracțiilor peristaltice. Contracțiile de amestecare sunt unde electrice lente inițiate de ritmul electric de bază, care se deplasează de-a lungul stomacului spre antrum, cu frecvența de aproximativ o undă la 20 secunde. Determină şi deplasarea straturilor cele mai externe ale alimentelor spre antrul piloric.

Contracțiile peristaltice sunt prelungiri ale contracțiilor tonice , care devin din ce în ce mai intense la nivelul antrului piloric. Dacă intensitatea contracției este mare şi rezistența sfincterului piloric este învinsă, unda peristaltică permite trecerea în duoden a câtorva mililitri de chim gastric. Însă cea mai mare parte a conținutului antral este reîntoarsă spre corpul gastric, realizând la acest nivel cea mai importantă activitate de amestec.

În afara contracțiilor descrise s-a mai descris un al trilea tip de contracții, care apar atunci când stomacul este gol o perioadă mai lungă de timp, denumite contracții de foame. Acestea sunt contracții peristaltice ritmice ale corpului gastric, asociate de obicei cu o senzație de foame.

Evacuarea alimentelor din stomac este datorată în principal intensității contracțiilor peristaltice ale antrului piloric, la care se adaugă rolul pilorului, al cărui grad de constricție se află sub influențe nervoase şi umorale. Pe măsură ce stomacul se golește progresiv, contracțiile peristaltice intense, numite unde de contracție circulară pornesc din ce în ce mai sus în corpul

gastric, adăugând treptat chimului o parte din alimentele aflate în porțiunile inferioare ale corpului gastric.

Reglarea evacuării gastrice se realizează de către factori gastrici, care accelerează golirea stomacului şi factori duodenali, cu efect inhibitor.

Factorii gastrici, stimulatori ai evacuării gastrice sunt:

- gradul de umplere al stomacului, prin distensia pereților gastrici, care inițiază reflexe vagale şi mienterice locale;

- gastrina, hormon eliberat de mucoasa antrală.

Factorii duodenali care inhibă golirea gastrică sunt:

- reflexele nervoase enterogastrice, mediate de sistemul nervos enteric din peretele intestinal şi stimulate de: gradul de distensie al duodenului, iritația mucoasei duodenale, gradul de aciditate şi de osmolaritate al chimului, prezența în chim a unor produşi de degradare a proteinelor şi lipidelor;

- hormonii eliberați din prima porțiune a intestinului: colecistokinina (CCK), polipeptidul gastric inhibitor (GIP), somatostatina.

6.2.4. Motilitatea intestinului subțire

Motilitatea intestinului subțire este reprezentată de patru tipuri de mişcări: de amestecare (sau segmentare), pendulare, tonice şi peristaltice, la care se adaugă mişcările muşchiului vilozitar.

Contracțiile segmentare (fig.7) sunt cele mai importante mişcări de amestec, ele fragmentează chimul intestinal şi îl amestecă cu sucurile intestinale, favorizând absorbția. Sunt determinate de distensia peretelui de către conținutul intestinal. Se prezintă ca nişte contracții inelare care împart intestinul în segmente de aproximativ 1 cm. Atunci când un set de contracții se relaxează, la jumătatea distanței dintre contracțiile precedente începe un nou set. Frecvența contracțiilor segmentare este de aproximativ 12 pe minut.

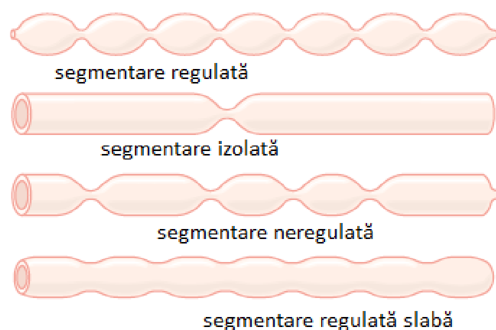


Figura 7 – Contracțiile segmentare din intestinul subțire.

Mişcările pendulare asigură alunecarea anselor intestinale una peste alta, contribuind la amestecarea conținutului intestinal.

Mişcările tonice sunt oscilații neperiodice ale tonusului bazal intestinal, care se produc pe toată întinderea intestinului fără a-i modifica lungimea, indiferent de prezența chimului în intestin sau de volumul său.

Mişcările peristaltice sunt formate dintr-o undă de contracție, precedată de o undă de relaxare. Se transmit unidirecțional şi determină propulsia lentă a chimului, în medie cu 1 cm/minut.

Vilozitățile intestinale se contractă fiecare într-un ritm propriu, mai rapid în duoden şi jejun. Mişcările muşchiului vilozitar favorizează absorbția intestinală şi propulsează conținutul vilozității în circulația venoasă şi limfatică submucoasă.

Reglarea motilității intestinale

Motilitatea intestinală este reglată pe cale nervoasă , miogenă şi umorală.

Reglarea nervoasă este reflexă şi se realizează prin inervația intrinsecă şi extrinsecă. Inervația extrinsecă este asigurată de:

- nervul vag, care intensifică motilitatea intestinală;
- fibre simpatice cu originea în plexul mezenteric superior, cu rol inhibitor asupra funcției motorii intestinale.

Inervația intrinsecă asigură îndeosebi mişcările peristaltice, declanşate de plexul mienteric intestinal.Este declanşată de stimuli mecanici (distensie, atingerea mucoasei) sau chimici (soluții hipotone, hipertone, acide).

Impulsurile pornite de la diferite zone receptoare modifică activitatea motorie intestinală, ca de exemplu:

- reflexul entero-enteric: distensia unui segment al intestinului subțire inhibă motilitatea în restul intestinului;
- reflexul gastro-ileal: distensia gastrică determină creşterea motilității ileonului terminal;
- reflexe inhibitoare pornite de la zonele extradigestive: peritoneu, căi urinare.

Peristaltismul intestinal este influențat şi de o serie de factori hormonali:

- motilinul, gastrina, colecistokinina, serotonina, prostaglandinele (PGE, PGF) stimulează motilitatea intestinală;
- secretina, VIP, NO au efect inhibitor asupra motilității.

6.2.5. Motilitatea intestinului gros

Mişcările colonului sunt mişcări lente, adaptate funcțiilor de absorbție a apei şi electroliților din chim şi de depozitare a materiilor fecale până la evacuarea lor (fig.8).

Colonul prezintă mişcări de amestecare, mişcări peristaltice şi mişcări de transport în masă.

Mişcările segmentare realizează amestecarea conținutului intestinal şi favorizarea absorbției substanțelor dizolvate şi a apei. Din cei 1500 ml de chim, doar 80-200 ml se pierd prin fecale.

Mişcările peristaltice asigură progresia conținutului colic spre rect.

Mişcările de transport în masă sunt specifice colonului şi apar de 2-3 ori pe zi. Sunt mişcări cu puternic efect de evacuare a conținutului intestinal, determinate de destinderea

colonului, stomacului (reflexul gastro-colic), duodenului (reflexul duodeno-colic), emoții puternice, excitanți condiționați.

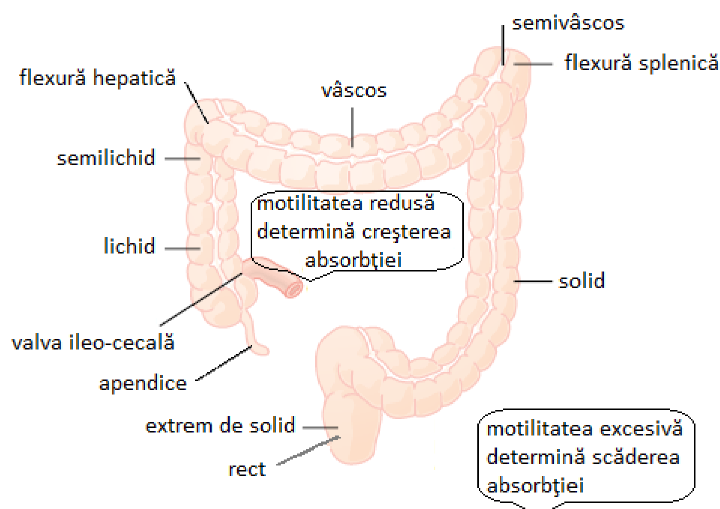


Figura 8 – Colonul. Funcțiile de absorbție și depozitare ale intestinului gros.

Reglarea funcției motorii a colonului

Inervația extrinsecă:

- parasimpatică, reprezentată de nervul vag şi nervii pelvici sacrați S2-S4, cu efect stimulator al motilității;
- simpatică, reprezentată de fibre din plexul mezenteric superior şi inferior, cu efect inhibitor al motilității.

Inervația intrinsecă este reprezentată de plexul mienteric.

Factorii umorali cu rol stimulator implicați în reglarea motilității colonului sunt: gastrina, serotonina, colecistokinina.

6.2.6. Defecația

Defecația este un act reflex coordonat de centrii medulari şi controlat cortical, care constă în eliminarea la exterior a materiilor fecale.

Trecerea continuă a materiilor prin orificiul anal este împiedicată de contracția celor două sfinctere:

- sfincterul anal intern, care reprezintă o îngroşare a musculaturii netede circulare de la nivelul anusului;
- sfincterul anal extern, controlat de fibre ale nervilor ruşinoşi.

Senzația şi reflexul de defecație sunt declanşate de distensia pereților ampulei rectale de către materiile fecale, propulsate de mişcările de transport în masă.

Inițierea defecației se realizează de către reflexele de defecație (fig.9):

- reflexul intrinsec: plexul mienteric inițiază unde peristaltice în colonul descendent, sigmoid şi rect care propulsează fecalele spre anus şi relaxează sfincterul anal intern;

- reflexul parasimpatic de defecație: stimularea terminațiilor nervoase de la nivelul rectului trimite impulsuri ce ajung pe calea nervilor pelvici şi ruşinoşi interni la centrul sacrat parasimpatic al defecației (S2-S4), de unde pleacă impulsuri prin fibre parasimpatice ce intensifică peristaltismul colonului distal şi cresc gradul de relaxare al sfincterului anal intern.

În timpul defecației se produce o inspirație profundă, închiderea glotei, contracția muşchilor abdominali, coborârea planşeului pelvin, efecte ce determină propulsia la exterior a materiilor fecale.

Controlul cortical al defecației se exercită începând cu lunile 15-20 după naştere. Sub influența cortexului, sfincterul anal extern este relaxat prin intermediul nervilor ruşinoşi.

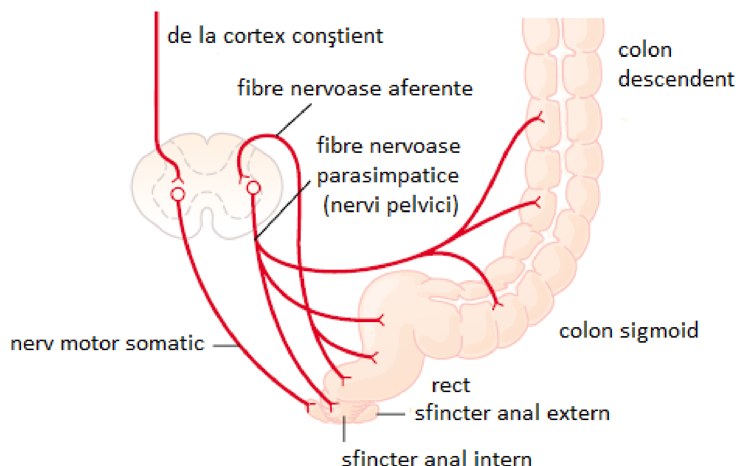


Figura 9 – Reflexul de defecație.

6 .3. FUNCȚIA SECRETORIE A APARATULUI DIGESTIV

Secrețiile digestive sunt rezultatul activității glandelor secretorii ale tractului gastrointestinal, ca răspuns la prezența alimentelor în organism.

Principalele tipuri anatomice de glande sunt:

- celulele mucoase (caliciforme), răspândite în întreaga mucoasă digestivă. Secretă mucusul, cu rol lubrifiant şi protector al epiteliului intestinal;

- celulele secretorii specializate de la nivelul criptelor lui Lieberkűhn, din intestinul subțire;
- glandele tubulare lungi de la nivelul stomacului şi duodenului;
- glandele anexe ale aparatului digestiv: glandele salivare, ficatul şi pancreasul.

6.3.1. Secreția salivară

Saliva este produsul de secreție al celor trei perechi de glande salivare mari: glandele parotide, submandibulare (sau submaxilare) şi sublinguale, cărora li se adaugă numeroase glande bucale mici.

Glandele salivare au o structură tubulo-acinoasă, fiind alcătuite din acini şi ducturi salivare (ductul intercalar, ductul striat, ductul excretor). Celulele acinare secretoare sunt de două feluri: seroase şi mucoase. Celulele seroase conțin granulații mici cu zimogen şi secretă ptialina (amilaza salivară), iar celulele mucoase secretă mucus. Glandele parotide sunt glande seroase, cele submandibulare şi sublinguale sunt glande mixte, iar glandele salivare bucale mici sunt mucoase.

Proprietățile salivei:
- cantitatea secretată în 24 de ore variază între 1000-1500 ml;
- aspectul salivei este opalescent, filant;
- pH-ul = 6-7 (frecvent 6,8);
- densitatea variază între 1,003-1,008.

Compoziția chimică a salivei:
Saliva conține:
- 99,4% apă;
- 0,6% reziduu uscat, format din:
  - 0,2% substanțe anorganice (cloruri, bicarbonați, fosfați de sodiu, potasiu, calciu);
  - 0,4% substanțe organice (enzimele, proteinele, substanțele azotate neproteice, substanțele neazotate, celule epiteliale descuamate, leucocite).

Enzimele salivare sunt:
-amilaza salivară (ptialina) care hidrolizează amidonul preparat până la maltoză, trecând prin stadii intermediare de dextrine. Acționează optim la un pH =7, însă îşi continuă activitatea şi în stomac până la o scădere a pH-ului sub 4;
- lipaza salivară, care hidrolizează trigliceridele;
- lizozimul (muramidaza) , cu rol antibacterian.

Dintre proteine, mucina are rol în formarea bolului alimentar. De asemenea, în salivă sunt prezente, la 80% din populație, aglutinogenii sistemului ABO, cu importanță în medicina legală.

Substanțele azotate neproteice sunt reprezentate de uree, acid uric, creatinină şi aminoacizi. Substanțele neazotate sunt reprezentate de acidul lactic.

Rolurile salivei
- rol digestiv prin amilaza şi lipaza salivară;

- rol bactericid prin imunoglobuline, lizozim, tiocianat;
- rol de stimulare a receptorilor gustativi, datorită apei din salivă care solubilizează constituenții alimentari, inducând senzația de gust şi reflexele secretorii salivare, gastrice, pancreatice;
- rol de menținere a mucoasei bucale elastică, important pentru actul vorbirii;
- rol în menținerea echilibrului hidroelectrolitic şi acido-bazic;
- rol excretor pentru metaboliți(uree), substanţe toxice (Pb, Hg, alcool), virusuri (rabiei, poliomielitei), etc.

Mecanismul secreției salivare

Saliva se formează în două etape:acinii elaborează saliva primară, iar apoi în ductele salivare au loc procese de secreție şi reabsorbție care determină compoziția finală a salivei. Secreția primară conține ptialină (şi mucus în cazul glandelor mixte), dizolvate într-o soluție de electroliți cu o concentrație asemănătoare lichidului extracelular. Compoziția chimică a salivei se modifică pe măsură ce saliva primară străbate ductul salivar, prin intervenția a două procese de transport activ (fig.10):

- primul constă în reabsorbția activă a ionilor de sodiu la toate nivelele ducturilor salivare, cu secreția concomitentă a ionilor de potasiu în schimbul celor de sodiu. În consecință concentrația sodiului salivar scade, iar concentrația potasiului crește. Deoarece reabsorbția sodiului depăşeşte cantitativ secreția potasiului, în interiorul ducturilor se creează un potențial de -70 mV, care determină reabsorbția pasivă a ionilor de clor;
- al doilea proces constă în secreția de către celulele ducturilor a ionilor de bicarbonat.

În urma acestor procese rezultă o secreție salivară de repaus, în care concentrația clorului şi sodiului este de 15 mEq/l (reprezentând 1/7 până la 1/10 din concentrația lor plasmatică), concentrația ionilor de potasiu este de 30 mEq/l (mai mare de 7 ori ca în plasmă), iar concentrația ionilor de bicarbonat (50-70mEq/l) depăşeşte de 2-3 ori valoarea plasmatică.

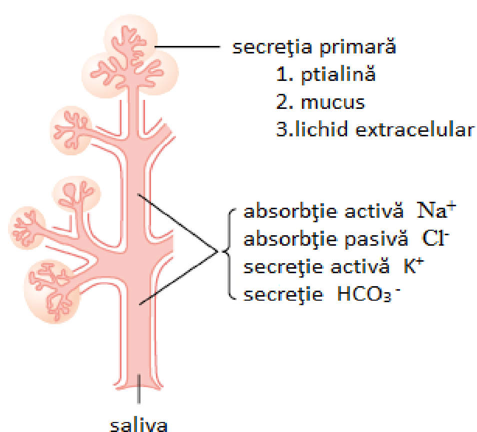


Figura 10 – Formarea şi secreția salivei.

Reglarea secreției salivare

În contrast cu celelalte secreții digestive care sunt supuse controlului de tip umoral, secreția salivară este reglată în principal prin mecanisme de tip nervos (fig.11).

Receptorii reflexelor necondiționate salivare se găsesc în cavitatea bucală. Căile aferente intră în alcătuirea nervilor linguali, glosofaringieni şi vagi. Centrii salivari se găsesc în plină formație reticulară, la joncțiunea dintre bulb şi protuberanță. Căile eferente aparțin parasimpaticului şi simpaticului.

Fibrele parasimpatice ale glandei parotide au originea în nucleul salivator inferior din bulb, trec prin nervul glosofaringian, apoi ajung în ganglionul otic unde fac sinapsă fibrele postganglionare şi odată cu nervul auriculo-temporal (ramură a nervului V) se răspândesc în glandă.

Glandele submandibulare şi sublinguale primesc fibre parasimpatice din nucleul salivator superior de la nivelul punții. De aici fibrele iau calea nervului intermediar al lui Wrisberg, nervului coarda timpanului şi pătrund în glande, după ce fac sinapsă în ganglionul submandibular.

Stimularea nervilor parasimpatici determină vasodilatație în glande şi o secreție salivară abundentă, fluidă, asociată cu creşterea sintezei şi a secreției amilazei salivare şi a mucinei.

Glandele salivare sunt inervate şi de fibre simpatice, cu originea în coarnele laterale ale segmentului T1-T2 din măduva spinării, trec prin ganglionul cervical superior şi ajung în glande împreună cu arterele. Stimularea simpaticului determină o secreție vâscoasă, redusă cantitativ.

Secreția salivară este stimulată prin mecanism de tip reflex necondiționat, ca urmare a stimulării receptorilor gustativi, a declanşării masticației, respectiv a deglutiției.

Reflexele condiționate salivare se stabilesc prin asocierea stimulilor alimentari cu stimulii olfactivi, vizuali, auditivi.

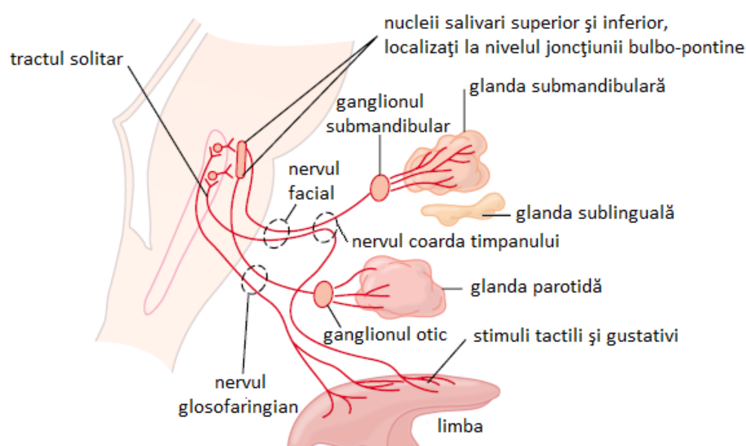


Figura 11 – Reglarea nervoasă a secreției salivare.

6.3.2. Secreția gastrică

Principalul produs de secreție al stomacului este sucul gastric. Pe lângă celulele secretoare de mucus ce se află răspândite pe toată suprafața stomacului, mucoasa gastrică mai posedă două tipuri importante de glande tubulare: glande oxintice (fundice) şi glande pilorice. Glandele oxintice secretă acid clorhidric, pepsinogen, factorul intrinsec şi mucus, iar glandele pilorice secretă mucus, gastrină, pepsinogen.

Glandele gastrice au o formă tubulară simplă sau ramificată şi sunt alcătuite din patru tipuri de celule:

- celule principale (zimogene) care secretă pepsina, mai numeroase în jumătatea inferioară a glandei;
- celule mucoase secretoare de mucus, situate în regiunea istmului glandelor fundice şi în glandele cardiale şi pilorice;
- celulele parietale, acidofile, oxintice sau marginale, situate în regiunea superioară a glandei, produc acidul clorhidric şi factorul intrinsec (fig12);
- celulele endocrine care eliberează serotonină, histamină, dopamină, kinine, polipeptide, gastrină, somatostatină.

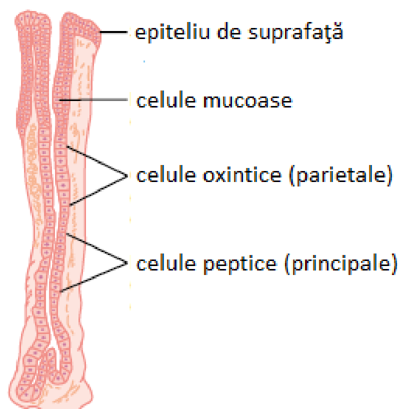


Figura 12 – Structura glandei oxintice din corpul sau fundul stomacului.

Compoziția şi proprietățile sucului gastric:

- este un lichid incolor, limpede sau uşor opalescent;
- volumul mediu secretat în 24 de ore este de 1500 ml;
- densitatea este cuprinsă între 1,002-1,009;
- pH=0,9-1,5;
- este format din apă (99%) şi reziduu uscat (1%), format la rândul său din substanţe anorganice (HCl,NaCl, KCl, fosfat de calciu, bicarbonat de sodiu) şi substanţe organice (enzime, factorul intrinsec, mucina).

Substanţele anorganice. HCl

HCl este cea mai importantă substanţă anorganică din sucul gastric, deoarece exercită numeroase acțiuni importante pentru desfăşurarea digestiei. Rolul HCl constă în activarea pepsinogenului, denaturarea proteinelor şi pregătirea lor pentru acțiunea proteolitică a pepsinei şi catepsinei, transformarea Fe^{3+} în Fe^{2+} absorbabil, stimulează eliberarea secretinei la contactul cu mucoasa intestinală, efect bactericid.

Procesul de secreție al HCl se desfăşoară la nivelul celulelor parietale (oxintice). Acestea conţin câteva canalicule intracelulare ce se deschid în lumenul glandei fundice. Mecanismul de secreție al HCl implică parcurgerea următoarelor etape (fig.13):

- transportul activ al ionilor de clor din citoplasma celulei parietale în lumenul canalicular, concomitent cu al ionilor de sodiu din lumen în celulă;
- în interiorul canaliculului se generează un potențial negativ (cuprins între -40 mV şi -70 mV), care determină difuziunea pasivă din citoplasmă în canalicul a ionilor de potasiu(şi într-o măsură mai mică a celor de sodiu);
- ionii de hidrogen rezultați din disocierea apei la nivelul citoplasmei sunt secretați activ în canalicul, la schimb cu ionii de potasiu (catalizat de o ATP.ază H^+/K^+ dependentă);
- reabsorbția activă a sodiului de o pompă de sodiu.

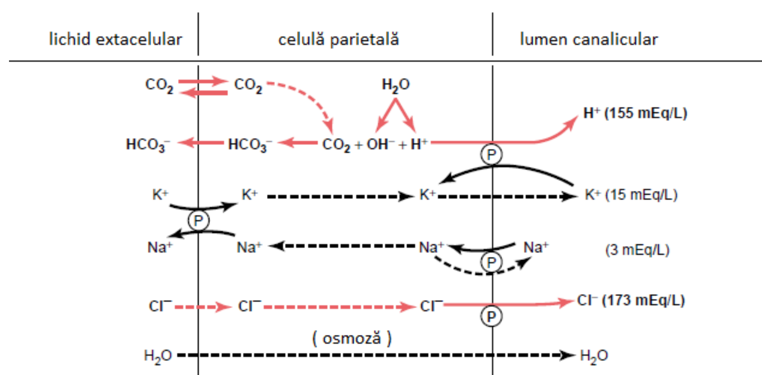


Figura 13 – Mecanismul secreției de acid clorhidric.

Astfel, sunt reabsorbite mari cantități de ioni de sodiu şi potasiu şi sunt secretate mari cantități de ioni de hidrogen, formându-se o soluție foarte concentrată de HCl. Apa străbate

celula spre canalicul printr-un proces de osmoză. Secreția finală conține HCl în concentrație de 155 mEq/l, clorură de potasiu în concentrație de 15 mEq/l și mici cantități de clorură de sodiu.

Substanțele organice din sucul gastric sunt reprezentate de:

- pepsina, secretată de celulele principale ale glandelor fundice sub formă de pepsinogen, hidrolizează proteinele rezultând polipeptide cu aproximativ 6 resturi de aminoacizi. Acidul clorhidric inițiază scindarea pepsinogenului, iar cantitățile mici de pepsină formată întrețin procesul catalitic;
- labfermentul produce coagularea laptelui, în prezența ionilor de calciu;
- lipaza gastrică este secretată de mucoasa gastrică a copiilor și acționează asupra trigliceridelor ce conțin acizi grași cu lanț lung, rezultând mici cantități de acizi grași și gliceride parțiale;
- gelatinaza scindează gelatina;
- lizozimul scindează glucidele;
- ureaza gastrică cu o acțiune minoră de scindare a ureei;
- factorul intrinsec, o glicoproteină care favorizează absorbția vitaminei B_{12} la nivelul ileonului;
- mucina, cu rol protector al epiteliului gastric.

Reglarea secreției gastrice

Reglarea secreției gastrice se realizează pe două căi: nervoasă și umorală.

Semnalele de la receptorii gustativi, optici, auditivi, ca şi de la mecanoreceptorii şi chemoreceptorii din stomac şi intestin sosite pe cale aferentă sunt trimise la nucleul dorsal al vagului din bulb. Calea eferentă urmează calea fibrelor parasimpatice preganglionare şi postganglionare eliberând acetilcolina la nivelul terminațiilor. Acetilcolina acționează atât direct asupra celulelor parietale, cât și prin formarea de gastrină.

Sistemul simpatic are un rol inhibitor asupra activității secretorii a stomacului, acționând direct asupra celulelor parietale și indirect, prin influențarea fluxului sanguin gastric.

Gastrina intensifică secreția de HCl, de pepsină, dar și motilitatea gastrică.

La nivelul mucoasei gastrice se formează în permanență mici cantități de histamină, care atunci când acționează izolat au un efect redus asupra secreției gastrice. Însă în cazul stimulării concomitente a celulelor parietale prin acetilcolină sau gastrină, aceste mici cantități de histamină amplifică marcat răspunsul secretor acid.

În funcție de regiunea asupra căreia stimulii secretori își exercită acțiunea, reglarea secreției gastrice este împărțită în trei faze: faza cefalică, gastrică și intestinală.

Faza cefalică începe după introducerea alimentelor în cavitatea bucală și se realizează prin mecanisme reflex condiționate și reflex necondiționate, la care se adaugă componenta umorală. Reflexul este declanşat de contactul alimentelor cu mucoasa bucală. Impulsurile urmează calea nervilor VII,IX, X spre centrul bulbar reprezentat de nucleul dorsal al vagului. Calea eferentă este reprezentată de nervii vagi. În această fază sub influența impulsurilor vagale se eliberează acetilcolină și gastrină.

Secreția gastrică este influențată de impulsuri ce ajung la centrul bulbar de la sistemul limbic, hipotalamus și alți centrii nervoși superiori. Stimularea hipotalamusului anterior mărește activitatea eferentă vagală și implicit secreția gastrică. Excitarea hipotalamusului posterior determină o creștere tardivă a secreției gastrice printr-un mecanism hormonal hipofizo-suprarenal.

Reflexul condiționat secretor se realizează cu participarea scoarței cerebrale, fiind declanșat de excitații vizuale, olfactive, auditive, evocarea alimentelor. De la scoarța cerebrală pleacă impulsuri stimulatoare spre nucleul dorsal al vagului, prin intermediul hipotalamusului, determinând un răspuns gastrosecretor.

Faza gastrică începe odată cu pătrunderea alimentelor în stomac. Sucul gastric elaborat în această fază este puternic acid şi bogat în enzime. Stimularea secreției gastrice este determinată de distensia gastrică de către alimente, la care se adaugă excitarea directă a mucoasei gastrice de către peptidele şi aminoacizii din alimente. Mediatorii chimici ai secreției gastrice sunt acetilcolina, gastrina şi histamina.

Faza intestinală începe după pătrunderea chimului gastric în duoden. Producerea de suc gastric în această fază este sub control atât nervos, dar mai ales umoral. Mecanismul nervos este reprezentat de creşterea secreției de suc gastric ca urmare a distensiei duodenului. Stimularea secreției gastrice se face îndeosebi prin eliberarea locală a gastrinei.

Inhibiția secreției gastrice se realizează în următoarele condiții:

- scăderea pH-ului sucului gastric;
- eliberarea unui hormon numit enterogastronă sub acțiunea unor substanțe chimice ca acizii, grăsimile, produşii de digestie lipidică, soluțiile hipertonice ce vin în contact cu mucoasa duodenală;
- acțiunea unor hormoni intestinali ca secretina, colecistokinina, somatostatinul, GIP, VIP, enteroglucagon;
- sub influența unor prostaglandine (E şi F).

6.3.3. Secreția pancreatică

Pancreasul este o glandă mixtă, a cărei secreție exocrină este elaborată de o structură tubulo-acinoasă, asemănătoare glandelor salivare. Acinii pancreatici secretă enzime, iar celulele ductale o secreție abundentă, foarte alcalină, săracă în enzime.

Secreția endocrină este realizată de insulele Langerhans, care secretă insulina, glucagonul şi somatostatina.

Compoziția şi proprietățile sucului pancreatic:

- se prezintă ca un lichid clar, vâscos;
- volumul secretat în 24 de ore variază între 1000-1500ml;
- densitatea=1,008-1,012;
- pH=8;
- în compoziția sa intră apă(98,5%) şi reziduu(1,5%), format din substanțe anorganice şi substanțe organice.

Substanțele anorganice sunt reprezentate de cationi (Na^+, K^+, Ca^{2+}, Mg^{2+}) şi anioni (HCO_3^-, Cl^-, PO_4^{3-}, SO_3^{2-}). Cel mai important este anionul bicarbonic, a cărui cantitate este direct proporțională cu debitul secretor pancreatic. În combinație cu Na^+ dă naştere bicarbonatului de sodiu, responsabil de alcalinitatea puternică a sucului pancreatic.

Substanțele organice cele mai importante sunt enzimele. Acțiunea enzimelor pancreatice se exercită asupra proteinelor, glucidelor, lipidelor. Secreția enzimelor pancreatice se

realizează sub formă de proenzime, care devin active doar în lumenul intestinal, sub acțiunea unei enzime numită enterokinază, pentru a proteja pancreasul de un proces de autodigestie.

- Enzimele proteolitice

Cele mai importante enzime proteolitice ale sucului pancreatic sunt tripsina, chimotripsina şi carboxipeptidaza, sintetizate sub formă inactivă de tripsinogen, chimotripsinogen şi procarboxipeptidază. Sub acțiunea enterokinazei tripsinogenul se degradează în tripsină, care la rândul ei activează chimotripsinogenul și procarboxipeptidaza.

Tripsina şi chimotripsina acționează asupra proteinelor native sau parțial digerate, pe care le scindează în polipeptide de diferite dimensiuni. Carboxipeptidaza desface polipeptidele în aminoacizi, completând digestia celei mai mari cantități a proteinelor.

Alte enzime proteolitice sunt elastaza, care hidrolizează în special legăturile peptidice ale aminoacizilor alanină, serină, glicină şi ribonucleazele care acționează hidrolitic asupra acizilor ribonucleic şi dezoxiribonucleic.

- Enzimele glicolitice

Amilaza pancreatică este secretată sub formă activă. Digeră amidonul, glicogenul şi alți compuşi glucidici, cu excepția celulozei.

- Enzimele lipolitice

Lipaza pancreatică este cea mai activă esterază din tubul digestiv, care separă prin hidroliză acizii grași de glicerol. Acțiunea sa este favorizată de sărurile biliare, care, prin acțiunea lor de emulsionare a grăsimilor, măresc suprafața de contact dintre enzimă şi substrat. În absența lipazei pancreatice, lipidele sunt eliminate nedigerate prin fecale, apărând steatoreea.

Colesterolesterhidrolaza acționează scindând colesterolul alimentar esterificat în colesterol liber şi acid gras.

Alte enzime lipolitice sunt fosfolipaza A2, lecitinaza.

Mecanismul elaborării secreției pancreatice

Enzimele sucului pancreatic sunt secretate de acini, în timp ce celelalte două componente, apa şi bicarbonatul sunt secretate de celulele epiteliale ale canaliculelor şi ducturilor ce pornesc de la acini. Secreția pancreatică este stimulată de patru stimuli principali:acetilcolina, gastrina şi colecistokinina stimulează îndeosebi celulele acinare determinând o secreție bogată în enzime digestive şi săracă în lichidul care le transportă, în timp ce secretina stimulează producerea de către epiteliul ductal a unei secreții bogată în bicarbonat de sodiu şi săracă în enzime.

Procesul de sinteză al enzimelor are loc la nivelul reticulului endoplasmatic rugos al celulelor acinoase, de unde sunt transportate intracelular până la aparatul Golgi, unde, prin învelire cu o membrană, vor fi transformate în vacuole. Vacuolele se unesc şi vor forma granulele de zimogen, care migrează la polul apical al celulei şi vor fi descărcate prin exocitoză în lumenul ductelor acinare.

Secreția hidroelectrolitică a pancreasului este produsă datorită activității a două pompe active, pompa de Na^+ şi cea de HCO_3^-. Prima pompă menține concentrația Na^+ în sucul pancreatic în jur de 150 mEq/l, în timp ce pompa de bicarbonat transportă activ HCO_3^- în canalele de excreție ale glandei. Anionul HCO_3^- provine din disocierea H_2CO_3 (format prin

hidratarea CO_2 local, în prezența anhidrazei carbonice). Alături de HCO_3^- rezultă şi H^+ care va fi reabsorbit în plasmă la schimb cu ionul de Na^+, care va fi pompat activ în ductul pancreatic, unde va forma cu anionul HCO_3^- bicarbonatul (fig.14).

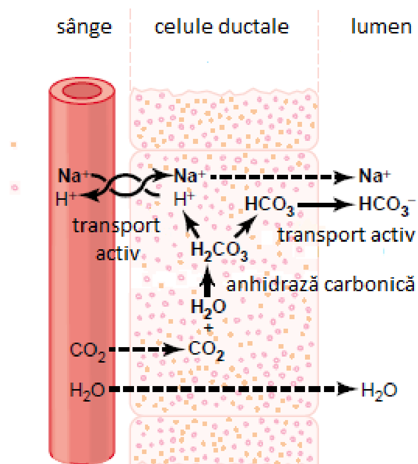


Figura 14 – Secreția ionilor de bicarbonat.

Reglarea secreției pancreatice

Secreția pancreatică este reglată printr-un mecanism nervos şi umoral (fig. 15).În cursul reglării, ca şi în cazul sucului gastric, se disting trei faze: cefalică, gastrică şi intestinală.

În *faza cefalică* reglarea secreției se face predominant pe cale nervoasă, de către nervul vag, a cărui stimulare determină o secreție bogată în enzime şi redusă în volum, la care se adaugă o componentă umorală, reprezentată de gastrină.

Faza gastrică este declanşată de prezența alimentelor în stomac şi este reglată nervos şi umoral. Distensia gastrică declanşează prin reflexe vago-vagale o secreție pancreatică bogată în enzime şi redusă ca volum. Gastrina eliberată ca răspuns la distensia pereților gastrici şi la prezența peptidelor în zona antrală creşte de asemenea secreția pancreatică.

În *faza intestinală* chimul acid ajuns în duoden determină stimularea secreției de suc pancreatic, prin mecanism nervos şi umoral.

Secretina este eliberată de mucoasa duodenală la contactul cu HCl din chim şi determină o secreție pancreatică bogată în apă şi bicarbonat.

Colecistokinina (CCK) , eliberată din duoden şi porțiunea superioară a jejunului ca răspuns la produşii de digestie reprezintă cel mai important mediator fiziologic al componentei enzimatice a sucului pancreatic.

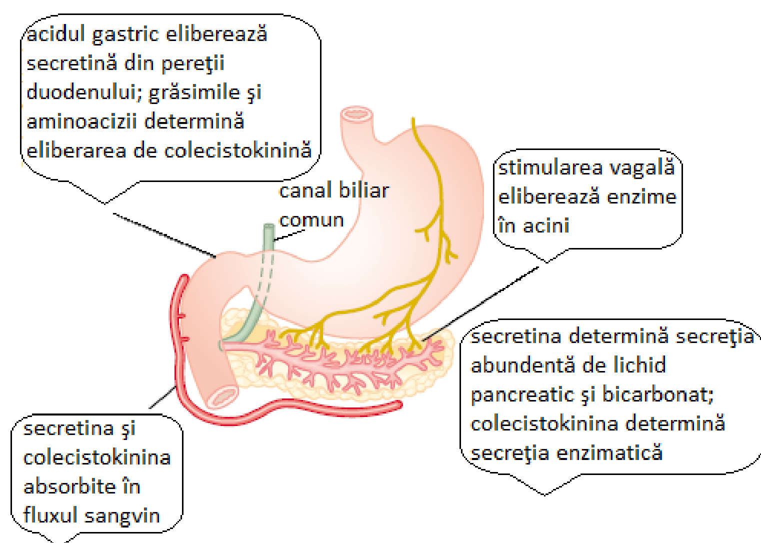


Figura 15 – Reglarea secreției pancreatice.

6.3.4. Secreția biliară

Bila este un produs de secreție şi excreție hepatică, care îndeplineşte două roluri importante: intervine în digestia şi absorbția lipidelor, deşi nu conține enzime digestive, dar şi în excreția din sânge a unor cataboliți importanți.

Bila este secretată continuu de celulele hepatice (bila hepatică) şi, în condiții normale, aceasta este depozitată în vezicula biliară, unde se concentrează, transformându-se în bila veziculară. Capacitatea maximă a veziculei biliare este de 20-60 ml. Datorită proceselor de reabsorbție a apei, NaCl şi a altor electroliți cu moleculă mică, ca şi a proceselor de concentrare a sărurilor biliare şi a altor constituenți, vezicula biliară poate stoca bila elaborată timp de 12 ore (aproximativ 450 ml). Cea mai mare parte a proceselor de absorbție se datorează transportului activ de sodiu prin epiteliul veziculei biliare. În mod normal, bila este concentrată de aproximativ 5 ori, însă poate ajunge şi de 20 de ori mai concentrată decât cea hepatică. În perioadele digestive bila este eliberată intermitent în duoden, împreună cu sucul pancreatic (fig.16).

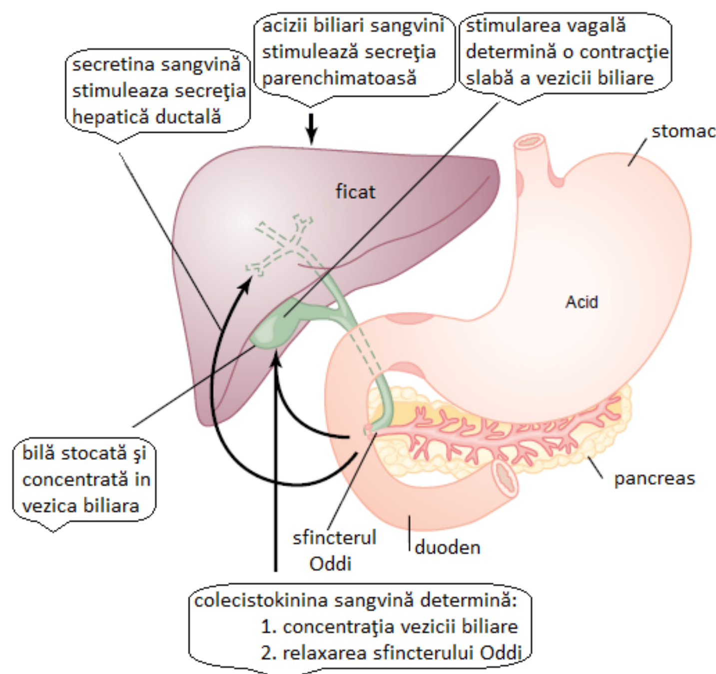


Figura 16 – Secreția hepatică şi evacuarea vezicii biliare.

Compoziția şi proprietățile bilei:

- bila hepatică este de culoare galben-aurie, clară, fluidă, cantitatea medie secretată este de 700 ml /24 ore, pH=7,8-8,6;
- bila veziculară este verde-brună, tulbure, filantă datorită mucinei, cantitatea stocată în vezicula biliară =20-60ml, pH=7-7,4;
- constituenții principali ai bilei sunt săruri biliare, pigmenți biliari, colesterol, lecitină, acizi graşi, mucină şi substanţe anorganice ca cloruri, bicarbonați, fosfați de Na, K, Ca.

Sărurile biliare (glicocolatul şi taurocolatul de Na şi K) se sintetizează în ficat, pornind de la acizii biliari primari, acidul colic şi acidul chenodezoxicolic. Acizii amintiți se conjugă cu glicocolul sau cu taurina, formându-se acizii glicocolic sau taurocolic. Sărurile biliare rezultă din combinarea acizilor biliari cu Na^+ sau K^+.

Sărurile biliare au două roluri importante la nivelul tractului intestinal. În primul rând, ele au efect de detergent asupra lipidelor din alimente, reducându-le tensiunea superficială şi permițând fragmentarea globulelor mari în particule minuscule de lipide. Acesta este efectul emulgator sau de detergent al sărurilor biliare. În al doilea rând sărurile biliare ajută la transportul şi absorbția produşilor de digestie ai lipidelor către şi prin membrana mucoasei intestinale. Aceasta se realizează prin intermediul formării cu lipidele a unor complexe

minuscule numite micelii, care sunt foarte solubile în apă datorită grupărilor polare ale sărurilor biliare.

Cea mai mare parte din sărurile biliare sunt resorbite prin mucoasa intestinală împreună cu grăsimile, după care se separă de acestea şi ajung în sânge. La nivelul ficatului sunt reabsorbite la polul sanguin al celulei hepatice şi secretate la polul biliar, realizând circuitul hepato-entero-hepatic al sărurilor biliare.

Pigmenții biliari sunt reprezentați de bilirubină şi biliverdină.

Colesterolul din bilă se află în cea mai mare parte sub formă liberă, neesterificată. Provine din colesterolul alimentar şi prin sinteză hepatică.

Rolul bilei:

- intervine în digestia şi absorbția grăsimilor;
- asigură absorbția vitaminelor liposolubile;
- metabolismul colesterolului: sinteza, secreția şi absorbția sa intestinală;
- constituie calea de eliminare a unor substanţe:pigmenți biliari, excesul de colesterol, săruri ale metalelor grele, unele medicamente, metaboliți ai hormonilor;
- inhibă flora de putrefacție din colon;
- stimulează peristaltismul intestinal.

Reglarea secreției biliare

Debitul secretor creşte sub influența următorilor factori:

- impulsurile vagale (acționează direct sau prin intermediul gastrinei);
- secretina, gastrina, colecistokinina, glucagonul, histamina;
- sărurile biliare reabsorbite din intestin (mecanism de feed-back pozitiv);

Acțiune inhibitoare asupra producției biliare exercită:

- stimularea simpaticului;
- adrenalina;
- distensia colonului

Evacuarea veziculei biliare

Cel mai puternic stimul care comandă contracția veziculei biliare este colecistokinina, eliberată de celulele mucoasei duodenale stimulate de pătrunderea grăsimilor în duoden. Pentru o evacuare optimă este important ca înainte de contracția veziculei să se producă relaxarea sfincterului Oddi. Aceasta se produce sub influența a trei factori:

- colecistokinina;
- contracțiile ritmice ale veziculei biliare care se transmit ca unde peristaltice, în lungul coledocului, spre sfincterul Oddi;
- undele peristaltice ce străbat peretele duodenal (faza de relaxare a fiecăreia relaxează puternic sfincterul Oddi).

Ca urmare bila pătrunde în duoden în jeturi, în ritmul contracțiilor peristaltice duodenale.

6.3.5. Secreția intestinului subțire

Intestinul subțire se întinde de la pilor la valva ileo-cecală şi cuprinde duodenul, jejunul şi ileonul.

În prima porțiune a duodenului, îndeosebi între pilor şi papila lui Vater, se găseşte o zonă prevăzută cu glande mucoase de tip tubulo-acinos, foarte ramificate, glandele lui Brunner. Rolul acestui mucus este de a proteja mucoasa duodenală de acțiunea digestivă a chimului gastric. Factorii care determină secreția de mucus sunt: stimularea mucoasei duodenale, stimularea vagală, hormonii gastro-intestinali (în principal secretina).

Criptele glandulare Lieberkűhn (fig.17) se prezintă sub forma unor mici adâncituri răspândite pe toată suprafaţa intestinului subțire. Celulele epiteliale de la nivelul acestor cripte elaborează sucul intestinal. Secreția intestinală este absorbită la nivelul vilozităților intestinale împreună cu substanțele din chim imediat ce acesta vine în contact cu vilozitățile.

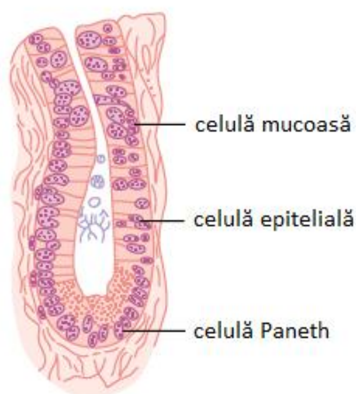


Figura 17 – Criptă Lieberkühn.

Mecanismul secreției sucului intestinal presupune implicarea a două procese de secreție activă a ionilor de clor şi de bicarbonat. Secreția ionilor de clor exercită o puternică atracţie asupra ionilor de sodiu, toți aceşti ioni atrăgând osmotic apa.

Compoziția şi proprietățile sucului enteric

- este fluid, incolor, tulbure în ultima porțiune a intestinului, datorită prezenței leucocitelor, celulelor descuamate, bacteriilor;
- pH-ul este alcalin (8);
- conține substanțe anorganice (clorură de sodiu şi bicarbonați) şi substanțe organice (cele mai importante fiind enzimele).

Enzimele din secreția intestinului subțire sunt:

- *enzime proteolitice*
  - -erepsina, formată dintr-un amestec de peptidaze, care degradează polipeptidele la aminoacizi;
  - enterokinaza, care activează tripsinogenul;
  - nucleazele intestinale acționează asupra acizilor nucleici izolați de pe nucleoproteine de către tripsină, rezultând nucleotide;

- nucleotidazele degradează nucleotidul în nucleozid şi acid fosforic;
- nucleozidazele degradează nucleozidul în pentoze şi baze purinice şi pirimidinice;

- *enzime glicolitice*
  - amilaza intestinală care hidrolizează amidonul până la stadiul de maltoză;
  - maltaza descompune maltoza în două molecule de glucoză;
  - zaharaza (invertaza) scindează zaharoza într-o moleculă de glucoză şi una de fructoză;
  - lactaza desface lactoza intr-o moleculă de glucoză şi una de galactoză;
- *enzime lipolitice*
  - lipaza intestinală care hidrolizează grăsimile neutre în acizi graşi şi glicerol.

Reglarea secreției intestinului subțire

Reglarea nervoasă a secreției intestinale se realizează îndeosebi pe calea reflexelor mienterice locale, declanşate de distensia pereților intestinali, dar şi de stimuli tactili şi iritanți. Cantitatea de suc intestinal secretată este direct proporțională cu cantitatea de chim intestinal.

Controlul vegetativ:
- stimularea vagală stimulează secreția intestinală;
- stimularea simpaticului are efecte inhibitoare.

Controlul umoral-gastrina, colecistokinina, secretina, VIP stimulează secreția intestinală.

6.3.6. Secreția intestinului gros

Mucoasa intestinului gros prezintă, asemănător intestinului subțire, cripte glandulare Lieberkűhn (a căror epiteliu conține numeroase celule mucoase care secretă exclusiv mucus), dar şi numeroase celule secretoare de mucus. Nu prezintă vilozități.

Produsul de secreție al colonului este un lichid redus cantitativ, lipsit de enzime, alcalin (pH=8-8,4) datorită conținutului crescut de bicarbonat şi conținând o mare cantitate de mucus.

Rolul mucusului:
- protejează peretele intestinal de traumatismele mecanice şi chimice;
- protejează peretele de acțiunea bacteriilor din materiile fecale;
- oferă mediul aderent necesar constituirii bolului fecal;
- permite deplasarea conținutului colonic, datorită proprietăților sale lubrifiante.

Atunci când mucoasa colonică este iritată, ca de exemplu în enteritele bacteriene grave, aceasta secretă mari cantități de mucus, dar şi apă şi electroliți, care diluează factorii iritanți şi grăbesc eliminarea lor.

6 .4. FUNCȚIA DE DIGESTIE ŞI ABSORBȚIE

Absorbția intestinală reprezintă procesul prin care produşii de scindare a substanţelor nutritive trec prin epiteliul intestinal în sânge sau limfă.

Formațiunile intestinale adaptate pentru absorbție sunt următoarele:

- valvulele conivente sunt pliuri de formă semilunară ale mucoasei, care-i măresc considerabil suprafața;
- vilozitățile intestinale (fig.18) sunt formaţiuni în formă de deget de mănuşă, tapetate de enterocite şi conținând o rețea de capilare şi vase limfatice. Enterocitele intervin în absorbția alimentelor;
- microvilozitățile enterocitare se găsesc în zona apicală a enterocitului, constituind marginea în „perie” sau platoul striat.

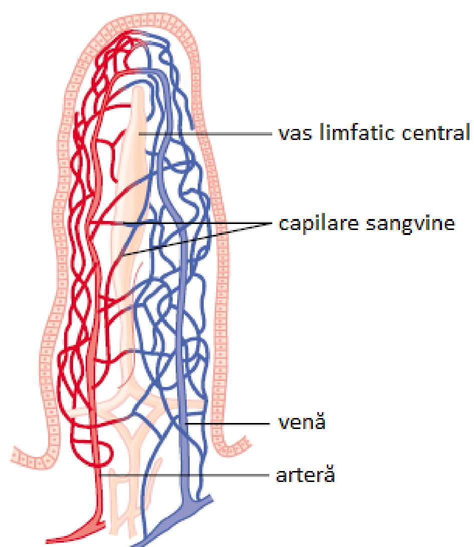


Figura 18 – Vilozitatea intestinală.

6.4.1. Digestia şi absorbția glucidelor

Glucidele din alimentație se găsesc sub formă de polizaharide (amidon, glicogen), dizaharide (zaharoză, lactoză) şi monozaharide (glucoză, fructoză). Celuloza nu poate fi absorbită în tractul digestiv, rolul său este de a stimula motilitatea intestinală.

Deoarece numai monozaharidele pot fi absorbite, polizaharidele şi dizaharidele trebuiesc hidrolizate la monozaharide. Astfel, amidonul este hidrolizat inițial până la maltoză (dizaharid), sau până la polimeri mici de glucoză. Aceştia, împreună cu alte dizaharide (lactoza şi zaharoza) sunt hidrolizate la monozaharide (glucoză, galactoză, fructoză) (fig.19).

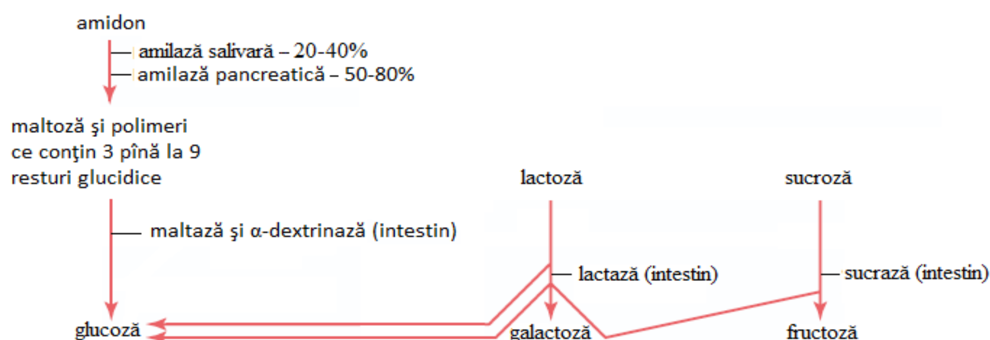


Figura 19 – Digestia glucidelor.

Digestia amidonului începe în cavitatea bucală sub acțiunea amilazei salivare, a cărei acțiune continuă în stomac până la o scădere a pH-ului la 4. Însă cea mai mare parte a procesului de hidroliză se produce sub influența enzimei amilaza pancreatică. La nivelul microvililor marginii în perie a enterocitelor are loc digestia dizaharidelor şi a polimerilor mici datorită acțiunii enzimelor lactaza, zaharaza, maltaza şi alfa-dextrinaza. Monozaharidele rezultate (glucoză, galactoză, fructoză) sunt absorbite în sângele portal şi transportate în ficat, unde sunt depozitate.

Absorbția prin mucoasa gastrointestinală se realizează prin două mecanisme:transportul activ contragradient şi, în mică măsură, prin difuziune (transport facilitat). Cea mai mare capacitate de absorbție o au duodenul şi jejunul superior.

Glucoza şi galactoza sunt transportate activ prin celula epitelială cu microvili de către o proteină transportatoare numită SGLT1. Proteina transportatoare are locusuri receptoare atât pentru molecula de glucoză, cât şi pentru ionul de sodiu. Energia care determină deplasarea sodiului şi a glucozei provine din diferența de concentrație a sodiului de-o parte şi de alta a membranei, diferență reglată de pompa de Na^+/K^+/ATP-dependentă prezentă în membrana laterobazală a celulelor epiteliului intestinal. Glucoza şi galactoza părăsesc enterocitele prin transport facilitat, cu ajutorul transportorului GLUT2.

Fructoza se absoarbe printr-un mecanism de difuziune facilitată, pe transportorul GLUT5. Expulzarea fructozei din enterocit necesită transportorul GLUT2.

6.4.2. Digestia şi absorbția lipidelor

Trigliceridele sunt cele mai frecvente lipide din dietă, la care se adaugă mici cantități de fosfolipide, colesterol şi esteri de colesterol.

Cea mai mare parte a digestiei lipidelor se desfăşoară în duoden, sub influența lipazei pancreatice. În afara lipazei pancreatice, există şi o lipază gastrică, de importanță mai redusă, precum şi o lipază intestinală.

Primul pas în digestia lipidelor este emulsionarea acestora sub influența sărurilor biliare secretate de ficat prin bilă. Sub acțiunea lipazei pancreatice lipidele sunt hidrolizate la acizi graşi liberi şi monogliceride (fig.20). În lumenul intestinal produşii de digestie ai lipidelor formează micelii cu sărurile biliare. Rolul miceliilor este de a solubiliza monogliceridele şi acizii graşi liberi şi de a acționa ca un transportor al acestora în enterocite.

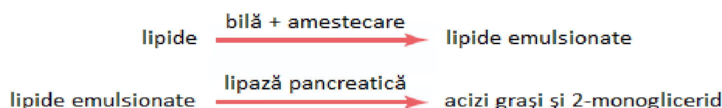


Figura 20 – Digestia lipidelor.

Monogliceridele şi acizii graşi sunt liposolubile, de aceea ele se dizolvă în membrană şi difuzează apoi în interiorul enterocitelor. Sărurile biliare nu sunt absorbite de mucoasa intestinală, ele rămân în lumenul intestinal pentru a forma noi micelii. În prezența sărurilor biliare se absorb aproximativ 97% din lipide, în absența lor doar 50-60%.

Monogliceridele, acizii graşi şi colesterolul pătrund în enterocit printr-un mecanism de transport pasiv. Aici monogliceridele sunt descompuse în acizi graşi şi glicerol.

Acizii graşi sosiți prin transport pasiv în lumenul intestinal, ca şi cei rezultați din descompunerea monogliceridelor, vor ajunge în circulația generală în mod diferit, în funcție de lungimea lanțului de atomi de carbon ce intră în compoziția lor. Astfel, acizii graşi cu mai puțin de 12 atomi de carbon vor fi transportați spre sângele portal sub formă liberă ajungând la ficat unde vor fi metabolizați. Acizii graşi cu peste 12 atomi de carbon (majoritatea) sunt convertiți în trigliceride în enterocit şi transportați pe cale limfatică.

Colesterolul liber absorbit în enterocit este convertit la colesterol esterificat.

Chilomicronii sunt particule formate în majoritate din trigliceride, acoperite de un strat de apoproteine, colesterol şi fosfolipide. Ei sunt eliminați prin exocitoză la nivelul zonei laterale şi bazale a celulelor, trecând în limfă. Datorită marii cantități de chilimicroni din limfaticele intestinale, acestea se numesc şi vase chilifere, iar limfa, chil.

În absența enzimelor pancreatice sau a sărurilor biliare ,digestia şi absorbția lipidelor este alterată şi ele se elimină prin materiile fecale.

6.4.3. Digestia şi absorbția proteinelor

Digestia proteinelor începe în stomac sub acțiunea pepsinei, rezultând polipeptide de diferite mărimi. Acțiunea pepsinei încetează în duoden şi jejun, unde proteinele sunt digerate în continuare sub acțiunea tripsinei, chimotripsinei şi carboxipolipeptidazei pînă la stadiul de polipeptide scurte şi aminoacizi. Digestia proteinelor este finalizată de peptidazele sucului

intestinal, prezente la nivelul marginii în perie a enterocitelor. Acestea hidrolizează peptidele până la stadiul de aminoacizi, forma sub care se absorb proteinele (fig.21). O parte din dipeptide şi tripeptide pot fi transportate activ în enterocite,unde vor fi hidrolizate de peptidazele intracelulare.

Absorbția aminoacizilor se face prin transport activ, descriindu-se diferite sisteme de transportori specializaţi în transferul intracelular de aminoacizi , precum şi de di- şi tripeptide.

Transportul aminoacizilor în enterocit, ca şi în cazul glucozei, necesită prezenţa ionilor de Na^{+}. Ionii de sodiu se deplasează datorită gradientului electrochimic în interiorul celulei şi atrag aminoacizii şi peptidele. Transportul di- şi tripeptidelor în enterocite se face în prezenţa ionilor de H^{+}.

Mici cantități de proteine se pot absorbi nedescompuse prin mucoasa intestinală (pinocitoză). Un exemplu îl constituie absorbția anticorpilor (IgA) din laptele matern, realizându-se astfel un transfer pasiv de imunitate. Dezavantajul acestui mecanism poate duce la posibilitatea apariţiei alergiei alimentare, prin formarea de anticorpi specifici faţă de proteinele străine ajunse în circulația sanguină.

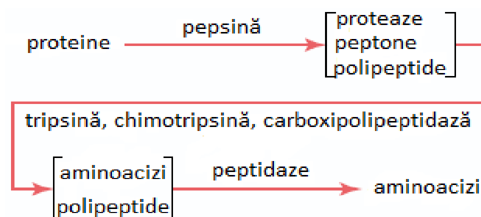


Figura 21 – Digestia proteinelor.

6.4.4. Absorbția apei şi a electroliților

Apa traversează pasiv mucoasa intestinului subțire şi a colonului, în ambele direcții, în funcție de gradientul osmotic. În intestin este prezentă zilnic o cantitate de aproximativ 9 litri de lichid (2 litri provin din ingestie, 7 litri din secrețiile digestive), din care cea mai mare parte este absorbită, doar 200 ml eliminându-se prin materiile fecale. Absorbția apei se realizează prin pori largi, aflaţi între celulele epiteliului intestinal.

Absorbția sodiului. Concentrația ionilor de sodiu în chimul intestinal este de 142 mEq/l, iar în enterocite de 50 mEq/l. De aceea sodiul trece din lumen în enterocit în direcția gradientului de concentrație şi a gradientului electric (fig.22). Prin pereții laterali ai enterocitelor ionii de sodiu sunt transportați activ în spațiile intercelulare, concentrația lor în interiorul enterocitelor menținându-se scăzută. Sodiul este absorbit şi în alte procese de transport activ, asociat cu glucide, aminoacizi.

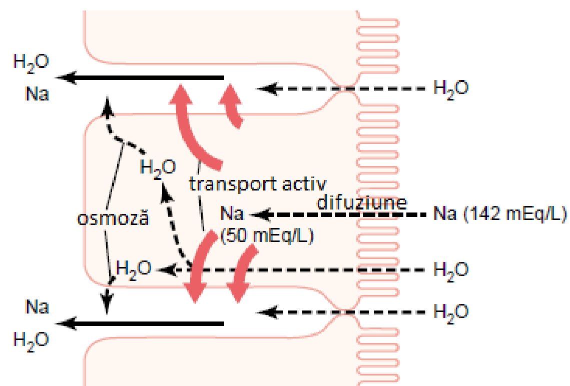


Figura 22 – Absorbția sodiului prin epiteliul intestinal.

Absorbția calciului se face prin mecanisme de transport activ şi este favorizată de un metabolit al vitaminei D, care induce sinteza proteinei ce leagă calciul în celulele mucoasei intestinale.

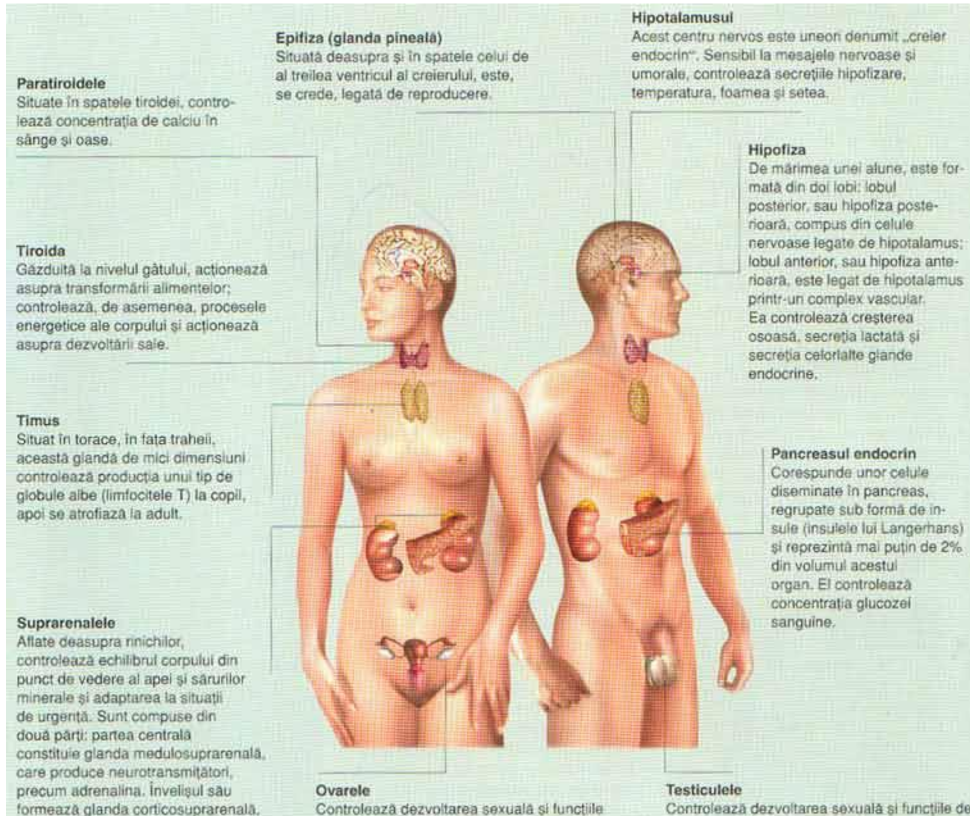
Absorbția clorului se realizează pasiv, secundar absorbției sodiului. La nivelul celulelor epiteliale ale ileonului distal şi ale colonului clorul se absoarbe şi printr-un mecanism de transport activ cuplat cu secreția unui număr echivalent de ioni de bicarbonat.

Trecerea altor ioni ca Fe^{2+}, Mg^{2+} prin peretele intestinal se face prin mecanisme de transport activ.

CAP. 7 FIZIOLOGIA GLANDELOR ENDOCRINE

7.1. GENERALITĂȚI

Sistemul endocrin (cu secreție internă) se compune din glande care nu au canal excretor, iar produşii de secreție sunt eliminați direct în sânge şi limfa, care odată transportați pe cale sangvină, influențează în sens stimulator sau inhibitor organele țintă. Glandele endocrine principale sunt: Hipofiza, Hipotalamus, Glanda tiroidă, Glandele paratiroide, Glandele suprarenale (adrenale), Pancreasul endocrin, Testicul, Ovar, Timus, Epifiză.



Funcții :

- Participă la menținerea homeostaziei și a echilibrului intern;
- Participă la regularea umorală a organismului;
- Participă la procesele metabolice a organismului;
- Stimularea creșterii organismului;
- Participă în cadrul reproducerii (prin stimularea secreției hormonilor sexuali);
  - Diferențierea caracterelor masculine sau feminine la oameni în perioada adolescenței.

7.2. DEFINIȚIA ŞI CLASIFICAREA HORMONILOR:

Hormonul este o substanță biochimică care transmite informații de la un organ sau țesut la altul, fiind secretată de glandele endocrine sau de alte țesuturi, care stimulează şi coordonează activitatea anumitor organe sau a întregului organism.

7.2.1.Hormonii hipofizei anterioare:

1. *Hormonul de creştere*, STH sau somatotropul care determină creşterea aproape a tuturor celulelor şi țesuturilor din corp. (sau growth hormone - GH)
2. *Adrenocorticotropina* (ACTH), care stimulează secreția de hormoni adrenocorticali de către cortexul adrenal.
3. *Hormonul tireostimulant* (TSH), care stimulează glanda tiroidă să secrete tiroxina şi triiodotironina.
4. *Hormonul foliculostimulant* (FSH), ce stimulează creşterea foliculilor ovarieni înainte de ovulație; şi inițiază formarea spermei în testiculi.
5. *Hormonul luteinizant* (LH), care joacă un rol important în producerea ovulației; de asemenea determină secreția de hormoni sexuali feminini de către ovare şi de testosteron de către testiculi.
6. *Prolactina* stimulează dezvoltarea sânilor şi secreția laptelui.

7.2.2.Hormonii hipofîzei posterioare:

1. *Hormonul antidiuretic* (numit şi vasopresină) care determină retenția de apă la nivelul rinichilor, iar în concentrații crescute produce vasoconstricția vaselor sangvine în tot corpul şi creşterea presiunii sangvine.
2. *Oxitocina,* care stimulează contracțiile uterine în timpul naşterii; de asemenea stimulează contracția celulelor mioepiteliale din canalele galactofore ceea ce produce ejecția laptelui în timpul suptului.

7.2.3.Hormonii cortexului suprarenalian:

1. *Cortizolul* are funcții metabolice complexe în controlul metabolismului proteinelor, glucidelor şi lipidelor.
2. *Aldosteronul* reduce excreția sodiului de către rinichi şi creşte excreția de potasiu; astfel determină creşterea nivelului sodiului din organism şi scăderea potasiului.

7.2.4.Hormonii glandei tiroide:

1. şi 2. *Tiroxina si triiodotironina* cresc viteza reacţiilor chimice în aproape toate celulele din corp ceea ce creşte nivelul general al metabolismului organismului.

3. *Calcitonina* stimulează depunerea de calciu în oase şi astfel scade concentraţia de calciu din lichidul extracelular.

7.2.5.Hormonii insulelor Langerhans din pancreas:

1. *Insulina* stimulează pătrunderea glucozei în majoritatea celulelor din organism, în acest fel controlînd intensitatea metabolismului glucidic.
2. *Glucagonul* creşte eliberarea de glucoza de către ficat în lichidele circulante din corp.

7.2.6.Hormonii ovarieni:

1. *Estrogenii* stimulează dezvoltarea organelor sexuale feminine, a sînilor şi caracterelor sexuale secundare**.**

2. *Progesteronul* stimulează dezvoltarea "laptelui I de către glandele endometriale uterine; de asemenea stimulează dezvoltarea aparatului secretor al sînilor.

7.2.7.Hormonii testiculari:

1. *Testosteronul* stimulează dezvoltarea organelor sexuale masculine; de asemenea stimulează dezvoltarea caracterelor sexuale secundare masculine.

7.2.8.Hormonul glandei paratiroide

1. *Parathormonul* (PTH) controlează concentraţia ionilor de calciu din corp reglînd absorbția calciului din intestin, excreţia renală a calciului şi eliberarea calciului din oase.

7.2.9.Hormonii placentari

1. *Gonadotropina corionică umană* stimulează creşterea corpului galben şi secreţia de estrogeni şi progesteron de către corpul galben.

2 .*Estrogenii* stimulează creşterea organelor sexuale ale mamei şi a unora dintre țesuturile fătului

3. *Progesteronul* stimulează în special dezvoltarea endometrului uterin înaintea implantării ovulului fertilizat; probabil stimulează dezvoltarea unor țesuturi şi organe fetale; ajută la inițierea dezvoltării aparatului secretor al sînilor materni.

4. *Somatomamotropina umană* probabil stimulează dezvoltarea unor ţesuturi fetale ca şi a sînilor materni.

7.3. Mecanismele de acțiune a hormonilor

Hormonii se combină cu receptorii hormonali de pe suprafața membranelor celulare sau din interiorul celulelor. Combinația dintre hormon şi receptor declanşează în celulă o cascadă de reacții. Toți sau aproape toți receptorii hormonali sînt proteine mari, şi fiecare receptor este aproape totdeauna specific pentru un singur hormon.

Receptorii în stare nelegată sînt inactivi; de asemenea şi mecanismele intracelulare asociate cu ei sînt inactive. Există şi situații mai rare cînd receptorii nelegați se găsesc într-o formă activă şi devin inhibați atunci cînd fixează un ligand.

Există căi diferite de activare în funcție de tipul receptorului. Receptorii localizați în membranele postsinaptice ale neuronilor şi activați de hormonii sinaptici, se numesc substanțe transmițătoare sau mediatori. Mediatorul se combină cu receptorul şi determină modificări conformaționale ale moleculei receptorului; aceasta la rîndul ei modifică permeabilitatea membranei pentru unul sau mai mulți ioni, în special sodiu, clor, potasiu şi calciu. Cîțiva dintre hormonii sistemici funcționează pe această cale; de exemplu adrenalina şi noradrenalina modifică permeabilitatea membranei celulare în cîteva țesuturi țintă.

Hormonii funcționează prin două mecanisme:

1) prin activarea sistemului AMPc din celule, care apoi activează alte funcții intracelulare

2) prin activarea genelor celulare, care determină formarea unor proteine intracelulare şi care activează anumite funcții celulare

1) Mecanismul de control al funcției celulare prin intermediul AMPciclic

Efectele celor mai mulți hormoni asupra celulelor se exercită prin formarea intracelulară de 3'- 5' adenozin monofosfat ciclic (AMPc). AMPc este un mediator hormonal intracelular. De aceea el se numeşte "mesager secund" pentru medierea acțiunii hormonilor - "mesagerul prim" fiind chiar hormonul activator inițial.

. Hormonul stimulant se fixează pe un receptor specific care este situat pe suprafața membranei celulei țintă. Combinația dintre hormon şi receptor activează enzima adenilat ciclaza, care este o porțiune din proteina receptor care împinge interiorul membranei celulare spre citoplasmă. Acest proces determină conversia imediată a unei importante cantități din ATP-ul citoplasmatic în AMPc.

O dată format în interiorul celulei, AMPc activează o cascadă de enzime. Adică, prima enzima activată o activează pe următoarea şi aceasta la rîndul ei o activează pe a treia şi aşa mai departe. Importanța acestui mecanism este că doar cîteva molecule de adenilat ciclază activate în membrana celulară pot determina activarea mai multor molecule de enzima secundară şi acestea, la rîndul lor activează mult mai multe molecule de enzima terțiară, şi aşa mai departe. In acest fel, nivele foarte mici de hormon activ de pe suprafața celulei pot iniția o cascadă foarte puternică de activare în întreaga celulă.

Acțiunea specifică care apare în fiecare tip de celulă țintă, ca răspuns la AMPc, depinde de natura mecanismului intracelular, unele celule avînd un set de enzime în timp ce altele au enzime diferite. Funcțiile celulelor țintă sunt:

- Inițierea sintezei chimice intracelulare specifice;
- Determinarea contracției sau relaxării musculare;

- Inițierea secreției celulare;
- Alterarea permeabilității celulare;

2) Efectul hormonilor steroizi asupra genelor care determină sinteza proteică

- Hormonii steroizi pătrund în citoplasmă celulară, unde se leagă cu un receptor proteic specific. Hormonul combinat cu proteina receptor difuzează sau este transportat în nucleu
- Această combinație activează specific genele pentru a forma ARN mesager.
- ARN mesager difuzează în citoplasmă realizând translația la nivelul ribozomilor şi sinteza de noi proteine.

Hormonii steroizi actionează cu o anumită intârziere de la câteva minute,la câteva ore, în timp ce hormonii derivați din peptide acționează aproape instantaneu, prin mecanismul AMPc.

Hormonii tiroidieni tiroxina şi triiodotironina activează mecanismele genetice pentru sinteza mai multor tipuri diferite de proteine intracelulare, probabil o sută sau mai multe. Multe dintre aceste enzime promovează creşterea activității metabolice intracelulare.

7.4. GLANDA HIPOFIZĂ

Hipofiza este o glandă mica (500 mg), situată median la baza creierului într-o cavitate a osului sfenoid denumită „şaua turcească", posterior de chiasma optica, şi este în legătură cu hipotalamusul prin tija pituitară.

Are trei lobi: anterior, intermediar şi posterior. Lobul anterior împreună cu cel intermediar alcătuiesc adenohipofiza, iar cel posterior neurohipofiza.

Adenohipofiza secretă hormonii tropi: hormonul de creştere - STH, prolactina - LTH, adrenocorticotropul - ACTH, gonadotropii FSH-foliculo-stimulant şi LH-luteinizant, hormonul melanocitostimulant(MSH); iar neurohipofiza secretă vasopresina - ADH şi oxitocina.

7.4.1. Acțiunea hormonilor adenohipofizari:

- STH-ul stimulează creşterea prin intensificrea sintezei proteice, a multiplicării şi a diferențierii celulare.
- ACTH-ul afectează metabolismul glucozei, proteinelor şi glucidelor prin secreția hormonilor suprarenalei.

- Hormonul tireostimulant controlează nivelul secreției de tiroxină de către glanda tiroidă.Tiroxina controlează majoritatea reacțiilor bio-chimice din intreg organismul.
- LTH-ul stimuleată dezvoltarea glandei mamare şi producția de lapte.
- FSH-ul şi LH-ul controlează creşterea gonadelor şi funcțiile lor în reproducere.

Cei doi hormoni secretați de hipofiza posterioară joacă alte roluri:

- Hormonul antidiuretic controlează rata de excreție a apei în urină şi ajută la controlul concentrației de apă în lichidele organismului.
- Oxitocina contractă alveolele glandelor mamare, ajutînd la eliminarea laptelui către mamelon în timpul suptului şi contractă uterul, ajutând la expulzia fătului la sfarşitul perioadei gestaționale.

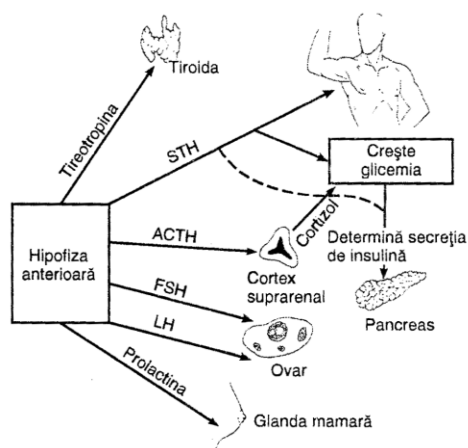


Fig. Funcțiile metabolice ale hormonilor adenohipofizari

7.4.2. Reglarea secreției glandei hipofize anterioare

Reglarea secreției hipofizare este controlată de hormonii de eiberare(sau releasing) şi hormonii inhibitori, secretați de hipotalamus şi conduşi către hipofiza anterioară prin vase mici de sânge, care poartă numele de vasele hipotalamo-hipofizare.Hipotalamusul este un centru de colectare a informațiilor, legate de starea homeostazică a organismului. Sângele care pătrunde în sinusurile capilare ale hipofizei anterioare, trece prin un pat capilar din hipotalamusul inferior, apoi trece în jos, de-a lungul tijei hipofizare prin vasele mici portale hipotalamo-hipofizare, ajungand în hipofiza antrioară.

Hormonii de eliberare şi de inhibare au rolul de a controla secreția hormonilor

hipofizei anterioare. Cei mai importanți dintre aceştia sunt:

- TRH- hormonul de eliberare a tireotropinei, ce determină eliberarea de către adenohipofiză a hormonului tireo- stimulant
- CRH- hormonul de eliberare a corticotropinei releasing hormon, care determină eliberarea de adrenocorticotropină
- GHRH- hormonul de eliberare a hormonului de creştere, care determină eliberarea hormonului de creştere
- GnRH- hormon de eliberare a gonadotropinei, care determină eliberarea hormonilor LH şi FSH
- PIF- factorul inhibitor al prolactinei, care detemină inhibiția secreției de prolactină

7.4.2.1. Rolul fiziologic al hormonului de creştere- STH

Hormonul de creştere (GH), numit şi hormon somatotrop (STH), este o moleculă proteică mixtă, cu rol în stimularea creşterii tuturor țesuturilor din corp. STH-ul influențează creşterea dimensiunii celulelor şi intensificarea mitozelor cu creşterea numărului celulelor.

În afara efectului de stimulare a creşterii, STH-ul are şi anumite funcții metabolice specifice, şi anume:

- creşte rata sintezei proteice a tuturor celulelor din corp
- creşte acțiunea acizilor graşi din țesutul adipos, cu creşterea producției de energie
- scade rata de utilizare a glucozei în organism

Hormonul de creştere acționează asupra cartilajelor şi osului în mod indirect, adică prin intermediul unor proteine mici numite somatomedine, sintetizate în ficat. Funcția principală a somatomedinelor (în special somatomedina-C) este determinarea producerii de către condrocite a condroitin sulfatului şi a colagenului, necesare pentru creşterea cartilajului osos.

7.4.2.2.Reglarea secreției hormonului de creştere

Hormonul de creştere se secretă în perioada de creştere cât şi în adolescență, şi este influențat de starea de nutriție a persoanei, cât şi de anumite stări de stress cum ar fi: foamea, hipoglicemia, exercițiile fizice, excitația şi traumatismele.

Concentrația normală a STH în plasma adultului este de 3 ng/ml, iar la copii de 5 ng/ml. Aceste valori sunt influențate de starea nutrițională şi de stress a organismului. Cel mai important factor în controlul secreției de STH îl are nivelul proteinelor celulere, care acționează printr-un sistem de tip feedback: când scade aportul proteic, iar țesuturile suferă de malnutriție, se secretă cantități mari de hormon de creştere. Hipotalamusul secretă hormonul de eliberare a hormonului de creştere (GHRH), care stimulează secreția de STH din hipofiza anterioară. Centrul hipotalamic care determină secreția hormonului de eliberare a hormonului de creştere este nucleul ventro-median, acelaşi nucleu care contrlează intensitatea senzației de foame şi de sațietate.

7.4.2.3.Tulburări ale secreției hormonului de creştere



Nanismul, apare datorită deficienței secreției hormonului de creştere din adenohipofiză. Carecterele morfologice al corpului se dezvoltă proporțional, dar rata dezvoltării este scăzută. Bolnavii cresc foarte încet, la vârsta adultă prezintă proporții infantile ale corpului, şi trăsături juvenile, datorate lipsei maturizării sexuale. Intelectul este normal dezvoltat.



Gigantismul, apare la bolnavii cu tumori acidofile ale adenohipofizei la copii, care secretă cantități mari de hormon de creştere, şi duce la creşterea rapidă a țesuturilor şi oaselor organismului. Astfel individul poate devenii un gigant, cu o înălțime de peste 2,5 metri.Dezvoltarea bolii poate fi oprită prin îndepărtarea chirurgicală a tumorii din glanda hipofiză sau prin iradierea glandei.



Acromegalia apare dacă există o tumoră cu celule secretoare de hormon de creştere, în perioada de adolescență. După fuzionarea epifizelor oaselor lungi cu diafizele, persoana nu mai creşte în înălțime, ci oasele pot creşte în grosime, şi de asemenea cresc țesuturile moi.

Creşterea în grosime a oaselor mici are loc la nivelul mâinilor şi picioarelor, şi a oaselor membranoase, a craniului, a nasului şi a boselor frontale, a mandibulei şi a oaselor supraorbitale. De asemenea au loc modificări vertebrale care duc la deformarea spatelui de tip cocoaşă.

7.4.3.Glanda hipofizară

posterioară (neurohipofiza)

Neurohipofiza conține 4 tipuri de elemente:

- terminații nervoase
- celule gliale- like numite pituicite
- capilare
- țesut conjunctiv de susținere

Terminațiile nervoase sunt nişte umflături butonate care vin în contact cu suprafețele capilarelor, spre care secretă doi hormoni hipofizari posteriori:

1) hormonul antidiuretic- ADH, denumit şi vasopresină
2) oxitocina

Hormonii sunt sintetizați în corpul celulelor neuronale, şi sunt transportați către terminațiile nervoase din neurohipofiză. ADH se sintetizează în nucleul supraoptic, iar oxitocina se sintetizează în nucleul paraventricular.

1) Vasopresina sau ADH- ul intervine în reglarea echilibrului hidric, cu rol principal în concentrarea şi diluarea urinei. Cînd lichidele corpului sunt concentrate, se excită nucleul supraoptic, se trimit impulsuri către neurohipofiză, şi se secretîă ADH-ul. ADH-ul pătrunde prin calea sangvină către rinichi, şi creşte permeabilitatea la apă a tubilor şi ductelor colectoare, avînd ca efect diluția lichidului extracelular.

ADH-ul în concentrații crescute are efect vasoconstrictor (vasopresor) şi deci de creştere a presiunii arteriale.

2) Oxitocina care stimulează uterul gravid, şi care este responsabil de naşterea fătului.Un alt rol important al acestui hormon este că produce expulzia laptelui din alveolele glandei în ducte(suptul copilului produce eliberare de oxitocină şi ejecția laptelui).

7.5. GLANDA TIROIDĂ

Este o glanda cu secretie interna, in regiunea anterioara a gatului, anterior de conductul laringo-traheal. Are forma literei "H", fiind alcatuita din 2 lobi uniti printr-un istm. În structura glandei tiroide întîlnim foliculii tiroidieni(care conțin substanță secretorie numită coloid), alcătuiți din celule epiteliale cubice dispuse pe o membrană bazală, celule care conțin reticul endoplasmic rugos. Un alt tip de celule sunt celulele parafoliculare, sau celulele C, dispuse între foliculii tiroidieni, care secretă calcitonina, un hormone care intervine în metabolismul calciului. Tiroida secretă în cantități mari 2 hormoni;

- Tiroxina(T3)
- Triiodotironina(T4), care au efect asupra reacțiilor metabolice din organism.

Pentru sinteza unor cantități normale de tiroxină şi triioditironină este necesară ingestia unei cantități de 1 mg iod pe săptămînă.

Primul pas în sinteza hormonilor tiroidieni este trecerea iodului din lichidul extracelular în celulele glandei tiroide şi apoi în foliculi. Membrana bazală are capacitatea de a transporta activ iodul către interiorul celulei, aceasta poartă numele de pompa de iod, sau iodocaptarea. Un alt pas important în sinteza hormonilor tiroidieni o reprezintă conversia ionilor de iod într-o formă oxidată, care se va lega direct cu tirozina(precursorul hormonului tiroidian), sub acțiunea unei enzime(peroxidaza), care împreună cu peroxidul de hidrogen oxidează ionul de iod. Iodul se ataşează de poziția 3 şi 5 a tirozinei şi dă naştere la monoiod sau triiodtirozinei, adică MIT sau DIT.

Fiecare moleculă de tireoglobulină, conține 1-3 molecule de tiroxină, iar în fiecare moleculă de triiodotironină conține în medie 10 molecule de tiroxină. În acest fel hormonii tiroidieni sunt stocați în foliculi, pentru mai multe luni.

7.5.1.Efectele hormonilor tiroidieni

Hormonii tiroidieni au efecte multiple: calorigen cu stimularea consumului de oxigen, diferențierea şi proliferarea țesuturilor, rol metabolic - tendința la hiperglicemie, stimulează lipoliza, cresc catabolismul proteic, hipersudorație, cresc viteza de conducere la nivelul muşchilor netezi şi striați şi viteza de conducere nervoasă, accelerează tranzitul intestinal.

Efectul hormonului tiroidian asupra creşterii se manifestă în principal la copiii în creştere.

Un alt efect important este de stimulare a creşterii şi dezvoltării creierului în timpul vieții fetale şi în primii ani de viață.

Secreția normală de lapte necesită prezența hormonilor tiroidieni, care de asemenea sunt importanți pentru activitatea ritmică a ciclului menstrual şi în fertilitate.

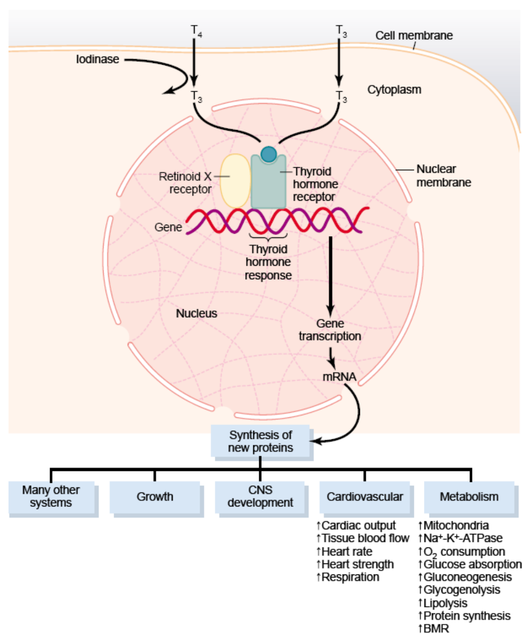


Fig. Acțiunea hormonilor tiroidieni

7.5.2.Reglarea secreției hormonilor tiroidieni

Hipotalamusul şi glanda hipofiza anterioară prin mecanisme specifice de feedback negativ secretă permanent cantități precise de hormoni tiroidieni necesari pentru menținerea unei activități metabolice normale.

7.5.3.Efectul hormonului tireo-stimulant(TSH) asupra secreției tiroidiene

Hormonul tireo-stimulant (TSH) sau tireotropina creşte secreția de T3 şi T4 în glanda tiroidă.

Producția de TSH atinge valori maxime la miezul nopții şi scade în timpul zilei.

Hormonul de eliberare al tireotropinei (TRH), este un hormon secretata de terminațiile nervoase din hipotalamus şi transportat către hipofiza anterioară prin sistemul port hipotalamo-hipofizar. TRH are efect asupra celulelor glandulare ale hipofizei anterioare de creştere a eliberării de către acesta a TSH.

Răcirea experimentală a hipotalamusului determină creşterea concentrației de TRH, care determină eliberarea de TSH din hipofiza anterioară şi stimulează secreția tiroidiană. Reacțiile emoționale pot afecta eliberarea de TRH şi TSH, şi astfel să efecteze secreția hormonilor tiroidieni.

Dopamina şi somatostatina inhibă secreția de TSH. Scăderea secreției TSH-ului în timpul stărilor de stress se datorează efectului inhibitor al glicocorticoizilor asupra secreției de TRH.

În lipsa TSH-ului activitatea tiroidei diminuă, dar nu dispare complect.

7.5.4.Tulburările funcționale ale glandei tiroide



Hipertiroidismul

Cei mai mulți pacienți cu hipertiroidism au glanda tiroidă crescută în volum de două, trei ori față de dimensiunile normale, iar fiecare celulă creşte de mai multe ori față de mărimea glandei.

Simptomele pacienților cu hipertiroidism : intoleranță la căldură, creşterea transpirației, scădere medie în greutate, slăbiciune musculară, nervozitate, anumite afecțiuni psihice, fatigabilitate însoțită de insomnie, tremurături ale mîinilor.

Unul dintre semnele frecvent întîlnite la pacienții cu hipertiroidism este protruzia globilor oculari, care se numeşte exoftalmie.

Teste de diagnostic pentru hipertiroidism: cel mai util şi mai precis test este măsurarea în plasmă a tiroxinei şi triiodotironinei libere. Alte teste frecvent utilizate sunt: măsurarea metabolismului bazal, care este crescut în hipertiroidism; şi măsurarea ratei de captare de către glanda tiroidă a unei doze standard de iod radioactiv injectat.

Tratamentul în hipertiroidism constă în îndepărtarea chirurgicală a glandei. În cazurile uşoare ale bolii, tratamentul se bazează pe administrarea unor medicamente antitiroidiene, care blochează formarea de hormoni tiroidieni.



Hipotiroidismul

Caracteristici: somnolență extremă, scăderea ritmului cardiac, scăderea debitului cardiac, scăderea debitului sangvin, constipație, încetinirea activității mintale, scăderea creşterii părului, vocea capătă un ton răguşit, iar in cazuri severe de boală, tot corpul ia un aspect edematos numit mixedem.

În cazul pacienților cu mixedem, glanda tiroidă îşi diminuă aproape total funcția. Bolnavul prezintă pungi sub ochi şi unflarea feței, iar în spațiile interstițiale se adună cantități mari de proteoglicani care conțin acid hialuronic, formîndu-se astfel un edem generalizat.



Guşa coloidă endemică se manifestă prin creşterea mărimii glandei tiroide prin următorul mecanism: scăderea iodului împiedică producerea de hormon tiroidian de către glanda

tiroidă. TSH-ul stimulează celulele tiroidiene să secrete în foliculi cantități foarte mari de tireoglobulină, iar glanda creşte in mărime. Datorită scăderii iodului nu se mai sintetizează T3 şi T4. În această boală glanda creşte foarte mult,de pînă la 10 ori faţă de greutatea normală.

Guşa coloidă idiopatică netoxică apare în cazul pacienților care obțin prin dietă cantități suficiente de iod. Cauza precisă a măririi glandei tiroide la aceşti pacienți nu este cunoscută, dar cei mai mulți pacienţi au semne de uşoară tiroidită.



Cretinismul apare în cazul hipotiroidismului sever apărut în timpul copilăriei, şi se caracterizează printr-o insuficiență a creşterii. În cazul unui nou născut fără glandă tiroidă, la cîteva săptămîni după naştere apar primele semne prin întîrzierea creşterii fizice şi mentale şi lentoarea mişcărilor.Tratarea cretinismului duce la revenirea la normal a creşterii fizice, dar în general dezvoltarea mentală va fi permanemt retardată.

Teste de diagnostic în hipotiroidism sunt testele descrise la hipertiroidism, doar ca rezultatele sunt opuse: tiroxina este scăzută, rata metabolismului bazal este de asemenea scăzut, ca şi rata de captare radioactivă a iodului care e scăzuto.

Tratamentul hipotiroidismului se face prin administrarea de tablete de glandă tiroidă uscată sau de tiroxină.

7.6.HORMONII CORTICOSUPRARENALEI

Situate anatomic în partea posterioară a abdomenului, la polul anterio-superior al celor doi rinichi „ca o căciulă”, glandele suprarenale (adrenale) sunt învelite într-o capsulă adipoasă şi fascia renală. La om, glandele sunt situate la nivelul vertebrei a XII-a toracice şi sunt vascularizate de arterele suprarenale superioară, medie şi inferioară şi vena suprarenală. Inervarea este asigurată de plexul celiac şi plexul renal. Histologic, ele sunt alcătuite din două zone cu structuri histologice şi roluri fiziologice diferite:

-medulosuprarenala reprezintă zona centrală a glandei, secretă hormonii: adrenalina (epinefrina) şi noradrelina (norepinefrina). Aceşti hormoni hidrosolubili, acționează sinergic cu sistemul nervos simpatic. Ele sunt şi principala sursă de dopamină.

-corticosuprarenala reprezintă zona periferică a glandei ale cărei celule (aparțin de axa hipotalamică - pituitară - adrenală) sintetizează cortizolul.

Prin secretarea hormonilor corticosteroizi şi catechoaminelor, glandele suprarenale sunt responsabile cu regularea stărilor de stres, a rezistenței la infecții şi substanțe antigenice, a

metabolismului şi a sexualităţii.

Corticosuprarenala secretă două tipuri de hormoni suprarenalieni:

-mineralocorticoizi, care au efect asupra electroliților din lichidul extraceluler, în special sodiul şi potasiul

-glucocorticoizi, cu rol de creştere a concentrației sangvine a glucozei, şi efecte secundare asupra metabolismului proteinelor şi lipidelor

De asemenea corticosuprarenala, mai secretă şi cantități mici de hormoni sexuali, în special hormoni androgeni, care stimulează dezvoltarea şi funcţia organelor genitale masculine şi apariția caracterelor sexuale secundare.

Principalii hormoni corticosuprarenalieni sunt următorii:

Mineralocorticoizi

- aldosteronul
- dezoxicorticosteronul
- corticosteronul
- 9α-fludrocorticoson

Glucocorticoizi

- cortizolul
- corticosteronul
- cortizonul
- prednisonul
- dexametazona

7.6.1.Rolul mineralocorticoizilor

Încetarea secreției mineralocorticoizilor de către corticosuprarenale, duce la moarte in decurs de cîteva zile pîna la 2 săptămîni, dacă nu se administrează de urgență terapie mineralocorticoidă. În absența mineralocorticoizilor, concentrația potasiului din lichidul extracelular creşte foarte tare, concentrația sodiului şi clorului scade, iar volumul lichidului extracelular şi volumul sangvin scad, ceea ce duce la scăderea debitului cardiac şi instalarea şocului, care duce în final la moarte. Tratamentul în această etapă poate fi făcut prin administrare de aldosteron sau alți mineralocorticoizi.

Efectele renale ale aldosteronului:

- principalul efect al aldosteronului este să determine transportul sodiului şi potasiului prin pereții tubilor renali, prin reabsorbția tubulară de sodium şi secreţia de potasiu
- pierderea prin urină a unei cantități crescute de potasiu sub acțiunea aldosteronului, duce la scăderea concentrației plasmatice de potasiu, care poartă numele de hipokaliemie, care duce la slabiciune musculară şi chiar paraliyie musculară. Hiperkaliemia duce la toxicitate cardiacă severă, aritmie şi chiar stop cardiac.
- în lipsa secreției aldosteronului, volumul lichidului extracelular scade, fapt ce duce la instalarea şocului circulator, iar în 4-8 zile duce la deces, în lispa tratamentului

7.6.1.1.Mecanismul de acțiune al aldosteronului

este parțial cunoscut. Aldosteronul difuzează în interiorul celulelor epiteliale tubulare, unde în citoplasma acestora se combină cu un receptor proteic, formînd complexul aldosteron-receptor, care difuzează în nucleu unde formează mai multe tipuri de ARN mesager. ARN-ul mesager trece în citoplasmă, unde determină sinteza proteinelor care conțin substanțe de transport, necesar transportului sodiului și potasiului.

7.6.2.Rolul glucocorticoizilor

Este bine studiat în diferite tipuri de stress fizic şi psihic, și în cazul îmbolnăvirilor minore. Principalul hormon glucocorticoid este cortizolul sau hidrocortizonul cu efecte multiple:

- asupra metabolismului glucidic prin stimularea gluconeogenezei şi scăderea utilizării celulare de glucoza, care conduc la hiperglicemie şi la diabet suprarenal
- asupra metabolismului proteinelor prin scăderea proteinelor celulare, creşterea proteinelor hepatice şi plasmatice, şi prin capacitatea cortizolului de a mobiliza aminoacizii
- asupra metabolismului lipidelor prin mobilizarea acizilor graşi din țesutul adipos şi din muşchi, cu rol de conservare a glucozei şi glicogenului din corp
- rolul cortizolului în diferite tipuri de stress prin creşterea secreției de ACTH(hormone adrenocorticotrop) şi creşterea secreției de cortizol
- efectele antiinflamatorii ale cortizolului prin blocarea factorilor care declanşează inflamatia şi prin grăbirea vindecării

7.6.3.Tulburările funcționale ale corticosuprarenalei

<u>Hipocorticismul</u> – Boala Addison

Această boală apare datorită incapacității corticosuprarenalei de a sintetiza hormoni corticosuprarenalieni. Deficitul de secreție a aldosteronului duce la pierderea prin urină a ionilor de sodium, clor şi al apei, ceea ce duce la scăderea volumului de lichid extracelular. De asemenea scade volumul plasmatic, scade debitul cardiac, creşte concentrația de hematii din singe, iar pacientul poate muri prin şoc.

Pierderea secreției de cortizol la un pacient cu boala Addison, modifică concentrația de glucoză din singe, scade mobilizarea proteinelor şi grăsimilor din țesuturi, ceea ce duce la modificarea funcțiilor metabolice din organism. O persoană avînd boala Addison, în lipsa tratamentului cu glucocorticoizi sau mineralocorticoizi, poate deceda în cîteva zile prin şoc circulator.

<u>Hipercorticismul</u> – Boala Cushing



Boala apare datorită hipersecreției de cortizol care poate apare în urma existenței unei tumori secretante de cortizol, sau prin creşterea secreției de ACTH de către hipofiza anterioară. Caracteristic acestei afecțiuni este mobilizarea grăsimii din partea inferioară a

corpului, şi depunerea acestei grăsimi în regiunea toracică, şi dă pacientului aspectul de "torace de bizon", fața are aspect edematos de "lună plină".

Creşterea secreției hormonilor glucocorticoizi determină hiperglicemie, iar asupra catabolismului proteic produce scăderea masivă a proteinelor din organism, ceea ce duce la o stare de slăbiciune extremă şi la deprimarea sistemului imun. Tratamentul constă în îndepărtarea chirurgicală a tumorii adrenale, sau daca este posibil reducerea secreției de ACTH.

7.7.DIABETUL ZAHARAT ŞI EFECTELE INSULINEI

Pancreasul este un organ din aparatul digestiv şi endocrin care îndeplineşte două funcții majore: exocrină (produce sucul pancreatic care conține enzime digestive) şi endocrină (produce doi hormoni importanți, insulina şi glucagonul). Pancreasul conține două tipuri de țesut, acinii care secretă sucurile digestive în duoden, şi insulele Langerhans care secretă insulina şi glucagonul. Insulele Langerhans conţin trei tipuri de celule: celulele alfa care secretă glucagon, celulele beta secretă insulina, şi celulele delta care secretă somatostatina.

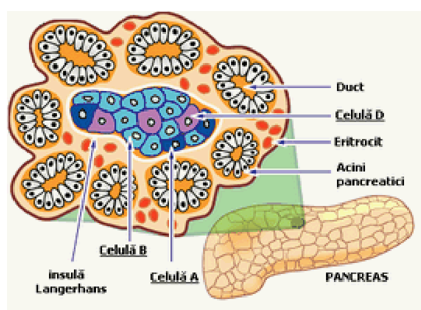


Fig. Celulele pancreatice

7.7.1Insulina

Este un polipeptid secretat în celulele beta din insulele Langerhans pancreatice. Pancreasul uman conține aproximativ 200 U insulină, iar secreția zilnică este de 40-60 U. O unitate de insulină reprezintă cantitatea minimă de hormone care injectată unui iepure de 2 kg, înfometat timp de 24 ore, îi reduce glicemia de la 120 mg% la 45 mg%. După o masă bogată în glucide, glucoza din singe determină secreția de insulină. Insulina determină captarea, stocarea şi utilizarea glucozei în toate țesuturile organismului, în special în muşchi, în țesutul adipos şi în ficat.

Insulina constituie principalul hormon anabolic şi anticatabolic care controlează metabolismul glucidic, lipidic şi protidic. . Mecanismul de acțiune constă în legarea insulinei de o proteină receptor membranară, care duce la activarea tirozinkinazei. Numărul receptorilor

pentru insulină de pe membranele celulare variază. Cînd concentrația insulinei în singe creşte (obezitate, acromegalie) numărul receptorilor scade. Persoanele obeze posedă un număr scăzut de receptori, ceea ce duce la rezistența lor la acțiunea insulinei.

După cuplarea insulinei cu receptorul, complexul format este captat în celule printr-un proces de endocitoză, mediat de receptori. Sub acțiunea enzimelor lizozomale receptorii sunt desprinşi din complex şi sunt reciclați. Glucoza absorbită postalimentar se depune rapid sub formă de glicogen în ficat. Sub acțiunea insulinei se inhibă fosforilaza, care scindează glicogenul hepatic în glucoză şi se activează glucokinaza, care induce fosforilarea glucozei. Membrana celulelor hepatice este permeabilă pentru glucoză.

Membrana muşchiului în repaus este impermeabilă pentru glucoză în lipsa insulinei. Insulina favorizează trecerea glucozei prin membrană, prin difuziune facilitată, după fixarea pe un transportor. Sub acțiunea insulinei creşte numărul de transportori pentru glucoză în membrana celulară. Insulina măreşte sinteza de acizi graşi mai ales în ficat. Intrarea glucozei în celulele adipoase se face sub influanța insulinei, care de asemenea împiedică mobilizarea lipidelor din țesutul grăsos.

Insulina facilitează transportul aminoacizilor în celule, şi creşte viteza de formare a proteinelor.

Deoarece insulina este necesară pentru sinteza de proteine, ea este la fel de importantă pentru creşterea organismului ca şi hormonul de creştere, cei doi hormoni funcționează sinergic, fiecare îndeplinind o funcție specifică distinctă de a celuilalt.

7.7.2.Reglarea secreției de insulină

Factorul principal care coordonează secreția de insulină este glicemia. Eliberarea de insulină în circulație mai depinde de concentația AMPc din celulele B ale pancreasului, şi de prezența unor cantități corespunzătoare de ioni de calciu şi potasiu în sînge.

Cînd glucoza sanguină are valori normale de 80-90 mg/dl, ritmul de secreție al insulinei este minim, de 25 ng/min/kg corp. Dacă glicemia creşte brusc cu valori de peste2-3 ori față de normal, secreția de insulină creşte în 2 etape:

- concentrația plasmatică de insulină creşte de 10 ori în primele 3-5 minute după creşterea bruscă a glicemiei, prin eliberarea imediată a insulinei preexistente în celulele β ale insulelor Langerhans
- dupa 15 minute, secreția de insulină creşte a doua oară, şi atinge un platou în 2-3 ore, cu un ritm de secreție mai mare decît cel din prima fază

Orice creştere a glucozei sangvine măreşte şi secreția de insulină, iar insulina determină transportul glucozei în ficat, muşchi şi alte celule, reducînd astfel concentrația sangvină a glucozei înapoi spre valoarea normală.

7.7.3.Glucagonul şi funcțiile sale

Glucagonul, este un hormon secretat de celulele α din insulele Langerhans, care are funcții opuse cu ale insulinei, şi adică creşterea concentrației sangvine a glucozei, de aceea se mai numeste si hormon hiperglicemiant. Efectele glucagonului asupra metabolismului glucozei sunt:

- depolimerizarea glicogenului hepatic (glicogenoliza) care creşte nivelul sangvin al glucozei
- creşterea gluconeogenezei în hepatocite

Diabetul zaharat

Principala cauză a producerii acestei boli, este secreția scăzuta de insulină de către celulele β din insulele pancreatice. Alți factori care duc la apariția bolii sunt ereditatea, şi obezitatea prin scăderea numărului de receptori pentru insulină din celulele țintă.

Mecanismul de producere al bolii conține mai multe efecte:

- scăderea utilizării glucozei de către celulele organismului, cu creşterea concentrației glucozei sangvine la valori de peste 300 mg/dl
- mobilizarea crescută a lipidelor din țesutul adipos, ce duce la un metabolism lipidic anormal şi la depunerea de lipide pe pereții vasculari, ducînd la ateroscleroza
- depleția de proteine în țesuturile organismului

O cantitate mare de glucoză se elimină prin urină, cînd cantitatea de glucoză care intră în tubii renali din filtratul glomerular este prea mare. Pragul sangvin pentru apariția glicozuriei este 180 mg/dl. Pierderea de glucoză prin urină produce diureză, adică pierderea unei cantități de apă prin urină, ceea ce duce la deshidratarea spațiului extracelular şi a celor intracelulare, care duce în final la colaps circulator.

Creşterea nivelului acidului acetoacetic în lichidele organismului produce acidoză metabolica, şi acidoză diabetică însoțită de respirație rapidă şi profundă, care duce rapid la comă şi la moarte.

Tratamentul diabetului constă în administrarea unei cantități stabilite de insulină, suficientă pentru a permite desfăşurarea normală a metabolismelor glucidic, lipidic şi proteic. Fiecărui pacient i se stabileşte o schemă proprie de tratament, cu doze de insulină adaptate fiecăruia în parte. Foarte importantă in tratamentul diabetului este dieta diabeticului, care conține cantități bine controlate de glucide. În cazul diabetului la persoane obeze, boala poate fi controlată prin simpla scădere ponderală, deoarece lipidele în cantitate redusă, scad necesitățile de insulină. Există o serie de complicații ale diabetului, cum ar fi: ateroscleroza, retinopatia diabetică, cataracta, hipertensiunea, afectare renală cronică, care depind de nivelul lipidelor sangvine.

Dacă diabetul nu este bine controlat, apar deshidratări severe şi acidoză, care duc la coma diabetică şi la un final fatal, dacă nu se instituie un tratament prompt. Deshidratarea se poate corectata prin administrarea de soluție de clorură de sodiu, iar acidoza prin administrarea de soluții de bicarbonat sau lactat de sodiu.

7.8.METABOLISMUL FOSFO-CALCIC, HORMONUL PARATIROIDIAN, CALCITONINA, VITAMINA D

Fiziologia parathormonului şi a calcitoninei depend de matabolismul fosfo-calcic, de funcția vitaminei D şi de formarea oaselor şi dinților.

Cele mai importante surse de calciu din alimentație sunt laptele şi produsele lactate. Calciul se absoarbe greu în tubul digestive, datorită insolubilității compuşilor săi, iar fosfații se absorb uşor dacă calciul este în cantitate normală. Aproape şapte optimi din aportul de calciu nu se absoarbe, şi este eliminate prin fecale.

Vitamina D are efect de stimulare a absorbției calciului din intestine, şi asupra depunerii şi reabsorției osoase a acestuia. Vitamina D este convertită în ficat şi rinichi prin o succesiune de reacții pînă la produsul final active care este 1,25-dihidroxicolecalciferol. Din clasa vitaminei D fac parte mai mulți compuşi derivați din steroli, dintre care cel mai important este colecalciferolul denumit şi vitamina D3. cea mai mare parte din vitamina D3 se formează în piele datorită iradierii 7-dehidrocolesterolului de către razele ultraviolete solare. Deci, expunerea corespunzătoare la soare previne deficitul de vitamina D.

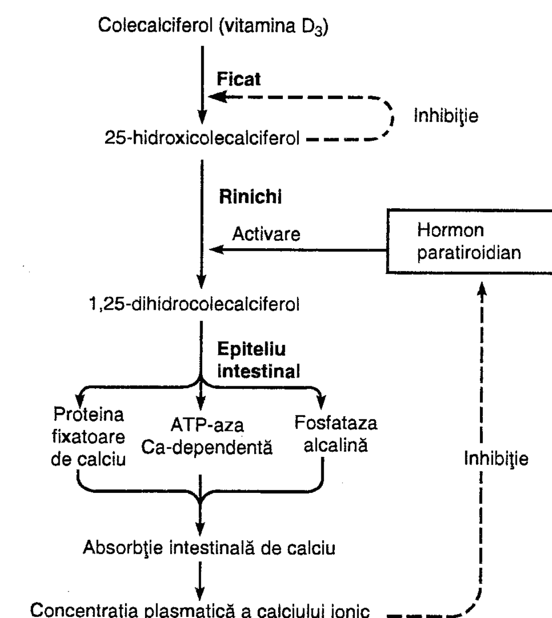


Fig. Activitatea vitaminei D3

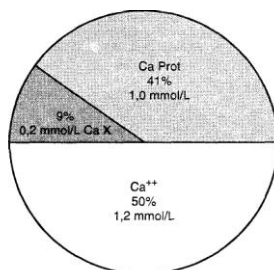
Rata secreției parathormonului este controlată de concentrația ionilor de calciu, adică creşterea concentrației ionilor de calciu inhibă secreția parathormonului, în absența acestui hormone nu se poate forma 1,25-dihidroxicolecalciferol în rinichi. Acesta este un mechanism de feedback negativ pentru controlul concentrației plasmatice a 1,25-dihidroxicolecalciferol, şi al concentrației ionilor de calciu. Creşterea concentrației ionilor de calciu scade secreția de

parathormon, ce duce la scăderea 1,25-dihidroxicolecalciferolului, ceea ce va scădea absorbția ionilor de calciu din tractul intestinal, şi deci concentrația ionilor de calciu va fi adusă la valori normale.

Concentrația calciului în plasmă este de 9,4 mg/dl, cu variații normale între 9,0-10,0 mg/dl. În plasmă calciul este prezent în 3 forme diferite, şi anume:

40% este combinat cu proteinele plasmatice, şi nu poate difuza prin membrana capilară

10% este difuzabil prin membrane capilară, dar este combinat cu alte substanțe din lichidul plasmatic sau interstițial, nu este ionizat



50% este ionizat şi difuzabil prin membrana capilară

Calciul ionic este important prin efectele sale asupra sistemului cardio-vascular, sistemului nervos şi asupra formării oaselor.

7.8.1.Tulburări ale concentrației normale a calciului

Tetania

Cînd concentrația ionilor de calciu din lichidul extracelular scade sub valorile normale, fibrele nervoase periferice devin foarte excitabile, şi descarcă spontan impulsuri nervoase asupra muşchilor scheletici periferici, producînd o contracție tetanică. Deci tetania este produsă de hipocalcemie. Cînd tetania se generalizează în tot corpul, se produce spasmul carpopedal. Tetania apare cînd concentrația calciului în sînge scade de la 9,4mg/dl la aproximativ 6mg/dl, şi este letală la valori ale calciului în jur de 4mg/dl.

Hipercalcemia

Cînd nivelul calciului în organism creşte peste valoarea normală, sistemul nervos este deprimat, şi activitățile reflexe devin foarte lente, şi apare constipația şi lipsa apetitului. Hipercalcemia apare cînd nivelul sangvin al calciului creşte peste 12mg/dl, şi pot deveni letale la valori peste 17mg/dl, prin precipitarea sîngelui de către fosfatul de calciu.

7.8.2.Efectele calciului şi fosfaților asupra osului

Osul este alcătuit dintr-o matrice organică solidă, care ocupă 30% din greutatea osului, iar restul de 70% îl reprezintă sărurile de calciu.

Matricea organică a osului este alcătuită 90-95% din fibre de colagen, iar restul din substanță fundamentală, alcătuită din lichid extracelular şi proteoglicani, mai ales acid hialuronic şi condroitin-sulfat.

Sărurile cristaline depuse pe matricea organică a osului sunt reprezentate în special de calciu şi fosfaţi, dar mai cuprinde şi ioni de magneziu, sodiu, potasiu şi carbonat.

Fibrele de colagen ale osului au mare rezistență la tensiune, iar sărurile de calciu au mare rezistență la compresiune. Aceste proprietăți, alături de legăturile dintre fibrele de colagen şi cristale, creează o structură osoasă care are mare rezistență atît la întindere cît şi la compresiune.

7.8.3.Absorbția calciului şi fosfaților în os

Prima etapă în formarea osului o reprezintă secreția de colagen şi substanță fundamentală de către osteoblaste. Colagenul polimerizează rapid pentru a forma fibre de colagen, țesutul rezultat devine osteoid, care este similar cartilagiului. Odată cu formarea osteoidului, unii osteoblaşti rămîn încastrați în el, şi sunt denumiți osteocite. După formarea osteoidului, sărurile de calciu precipită pe suprafața fibrelor de colagen, formînd nuclee, care cresc pînă la stadiul de cristale de hidroxiapatită.

7.8.4.Osteogeneza şi osteoliza

Osul este în permanență format de către osteoblaste, si este lizat de osteoclaste. Osteoblastele se găsesc pe suprafețele exterioare ale oaselor şi în cavitățile osoase, în permanență se formează puțin os nou.

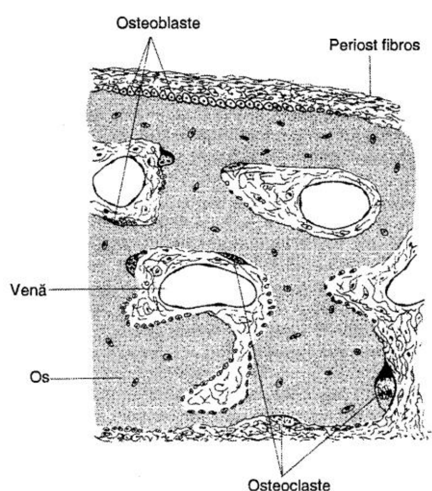


Fig. Activitatea osteoclastică şi osteoblastică

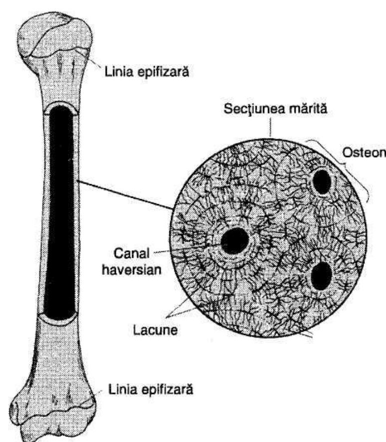


Fig. Structura osului

Normal, rata osteogenezei şi cea a osteolizei sunt egale, astfel că masa totală a osului rămîne constantă. Osul este format în raport cu solicitarea pe care trebuie să o suporte; solicitarea fizică stimulează depunerea osteoblastică a osului.

7.8.5.Parathormonul

Activitatea crescută a glandei paratiroide produce absorbția sărurilor de calciu din oase, cu hipercalcemie în lichidul extracelular. Parathormonul este important pentru metabolismul calciului şi fosfaților. În organismul uman există patru glande paratiroide, localizate în spatele glandei tiroide. Glanda paratiroidă conține celule principale, secretoare de parathormon şi celule oxifile, care pot lipsi la adultul tînăr.

Parathormonul determină absorbția calciului şi fosfaților din oase prin două efecte:

- unul rapid prin activarea celulelor osoase existente
- a doua fază mai lentă, rezultă din proliferarea osteoclastelor, şi resorbția osteoclastică crescută a osului

Administrarea de parathormon determină pierderea rapidă a fosfaților prin urină, şi reabsorbția tubulară a calciului, în lipsa căruia pierderea continuă a calciului prin urină duce la depleția osoasă a calciului.

7.8.6.Calcitonina

Acest hormon reduce concentrația sangvină a ionilor de calciu, cu efect opus parathormonului, şi cu efect mult mai rapid. Secreția de calcitonină se face de către celulele parafoliculare, sau celulele C, din interstițiul dintre foliculii tiroidieni.

Acest hormon are importanță crescută la copii unde osteogeneza este crescută, iar calcitonina exercită un efect favorabil, de asemenea în lactație protejează împotriva osteolizei.

Calcitonina poate fi administrată persoanelor vîrstnice cu osteoporoză, şi în neoplazii asociate cu osteoliză.

7.8.7.Tulburări ale activității glandelor paratiroide şi bolile oaselor

<u>Hipoparatiroidismul</u>

Apare atunci cînd glandele paratiroide nu secretă suficient parathormon, iar osteoclastele devin inactive, fapt care duce la scăderea calciului în lichidele organismului. Îndepărtarea glandelor paratiroide duc la scăderea calcemiei pînă la 6-7mg/dl, nivel la care apar semnele tetaniei, insoțite de spasm laringian, care obstruează respirația.

Tratamentul hipoparatiroidismului se face prin administrarea de doze foarte mari de vitamina D, împreună cu calciu.

<u>Hiperparatiroidismul</u>

Cauza cea mai frecventă care duce la această afecțiune este o tumoră a uneia din glandele paratiroide. În hiperparatiroidism are loc o activitate osteoclastică crescută în oase, care duce la creşterea concentrației ionice a calciului în lichidele extracelulare, iar concentrația ionului fosfat scade. In hiperparatiroidism radiografiile oaselor evidențiază decalcifieri extinse, zone chistice umplute cu osteoclaste, aşa numitele tumori cu celule gigant.

Tratamentul este îndepărtarea chirurgicală a tumorii paratiroidiene, care sunt foarte mici şi foarte greu de depistat intraoperator.

Rahitismul

Apare mai ales la copii datorită deficienței de calciu sau fosfați în lichidul extracelular, şi apare datorită carenței de vitamina D. Dacă copilul este expus la soare în mod adecvat, razele ultraviolete vor forma în piele suficientă vitamina D3, pentru a preveni rahitismul.

Tratamentul rahitismului se face prin administrarea unor cantități adecvate de calciu şi fosfați din dietă, şi administrarea vitaminei D

Osteoporeza

Este o boală osoasă a adultului, apare mai ales la vîrstnici. În osteoporeză activitatea osteoblastică a osului e scăzută față de normal, iar rata depunerii osteoidului este scăzută. Printre cauzele osteoporozei se numără lipsa secreției de estrogeni după menopauză şi vîrsta înaintată la care scade hormonul de creştere.

7.8.8.Fiziologia dinților

Dinții au rol în procesul de masticație, prin tăierea, triturarea, şi amestecarea alimentelor. Principalele porțiuni funcționale ale dintelui sunt: smalțul, dentina, cementul şi pulpa. Dintele prezintă o coroană, care proemină din gingie, şi rădăcina, care pătrunde în alveola osoasă a maxilarului. Porțiunea dintre coroană şi rădăcină, care se află sub gingie, se numeşte colet.

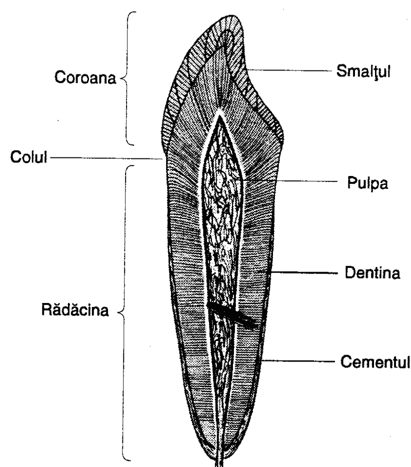


Fig. Părțile funcționale ale dintelui

Dentina, este alcătuită din cristale de hidroxiapatită, integrată într-o rețea de fibre de colagen. Sărurile de calciu din dentină o fac rezistentă la fibrele de compresiune, iar fibrele de colagen o fac rezistentă la forțele de întindere.

Smalțul, este alcătuit din cristale de hidroxiapatită, cu ioni de carbonați, magneziu, sodiu, potasiu, incluşi într-o rețea de fibre proteice similare cu keratina din păr. Structura densă cristalină a sărurilor face smalțul foarte dur, mai dur decît smalțul.

Cementul este o substanță de tip osos, care căptuşeşte alveola dentară, şi fixează dintele.

Pulpa, este alcătuită din țesut conjunctiv, stăbătut de fibre nervoase, vase de sînge şi limfatice. Celulele care căptuşesc suprafața cavității pulpare sunt odontoblastele, care depun dentina, şi strîmtorează cavitatea pulpară, în perioada de formare a dinților.

7.8.9. Dentiția

În cursul vieții omul prezintă două seturi de dinți. Primii dinți se numesc dinți deciduali sau dinți de lapte, în număr de 20. Aceştia erup din luna a şaptea de viață, pînă în jurul vîrstei de 2 ani, si durează pînă la şase-treisprezece ani. După pierderea fiecărui dinte decidual, un dinte definitiv îl înlocuieşte, şi apar opt-doisprezece molari adiționali posterior pe maxilare, iar numărul total de dinți permanenți este de 28-32, în funcție de apariția molarilor de minte, care nu erup la toată lumea. Primul pas în formarea dintelui îl reprezintă invaginarea epiteliului oral în lamina dentară, după care se dezvoltă un organ producător al dintelui. Celulele epiteliale externe formează

ameloblaste, care produc smalțul exterior al dintelui. Celulele epiteliale interne se invaginează în sus, pentru a forma cavitatea pulpară, şi odontoblastele care secretă dentina.

Rata dezvoltării şi viteza erupției dentare este accelerată de hormonii tiroidieni şi de hormonii de creştere. Sănătatea dintelui depinde de aportul de calciu şi fosfați din alimentație, de cantitatea de vitamina D prezentă, şi de rata secreției paratiroidiene.

Cele mai cunoscute anomalii dentare sunt:

- cariile, care rezultă din acțiunea bacteriilor asupra dinților, cel mai frecvent implicat este Streptococcus mutans
- malocluzia, cauzată de anomalii congenitale, care fac dinții de pe un maxilar să crească într-o poziție anormală

8. FIZIOLOGIA SISTEMULUI NERVOS CENTRAL

Sistemul nervos central (SNC) înseamnă creierul şi măduva spinării (MS).

MS este divizată în segmente, în raport cu vertebrele, iar nervii spinali părăsesc canalul medular deasupra vertebrei corespondente. În secțiune transversală MS prezintă o parte mai întunecată, în formă de papion, numită *substanța cenuşie.* Coarnele sale anterioare conțin în principal motoneuronii căilor eferente, iar coarnele posterioare neuronii intermediari ai SNC. Neuronii fibrelor aferente se găsesc în afara MS, în ganglionii spinali. Cealaltă parte a MS este numită substanța albă şi conține mai ales axoni ai căilor ascendente şi descendente.

Creierul prelungeşte MS şi cuprinde bulbul rahidian, puntea, mezencefalul, cerebelul, diencefalul şi telencefalul. Bulbul, puntea şi mezencefalul formează trunchiul cerebral, care în mare este structurat ca şi MS, conținând corpii celulari ai nervilor cranieni (nuclei) şi neuronii reglării respirației şi circulației. Cerebelul prezintă importanță în motricitatea corpului.

Talamusul, formațiune a diencefalului constituie un releu important pentru toate fibrele aferente de la piele, ochi, urechi etc., dar şi din alte părți ale creierului. Hipotalamusul aparține tot diencefalului, sediul centrilor vegetativi, joacă un rol esențial în activitatea endocrină a hipofizei, aflată în vecinătatea sa.

Telencefalul este format din nucleul şi scoarța cerebrală. În ceea ce priveşte nucleul cităm ganglionii bazei, importanți pentru motricitate; nucleul caudat, putamen, nucleul palid şi, în parte, amigdalele cerebeloase. Acestea aparțin sistemului limbic, împreună cu alte părți ale creierului (exemplu girus cingular). Cortexul, ca parte externă a telencefalului, este divizat în patru lobi separați prin şanțuri (central, lateral). După clasificarea histologică a lui Brodman cortexul este divizat în câmpuri sau arii cifrate, cea mai mare parte diferențiindu-se prin funcțiile lor. Cele două hemisfere ale telencefalului sunt legate prin *corpii caloşi*. Cortexul este responsabil de toate activitățile conştiente şi de numeroase activități inconştiente; este centrul de integrare a tuturor senzațiilor conştiente şi sediul memoriei.

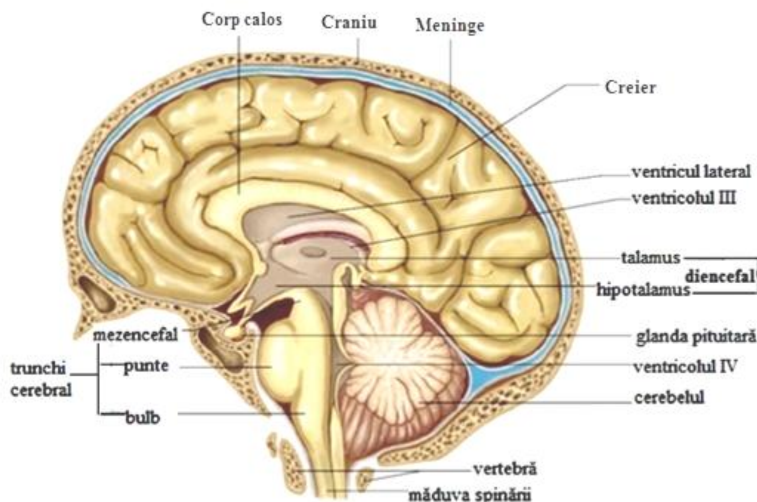


Fig. Secțiune longitudinală prin hemisfera dreaptă

Lichidul cefalo-rahidian (LCR)

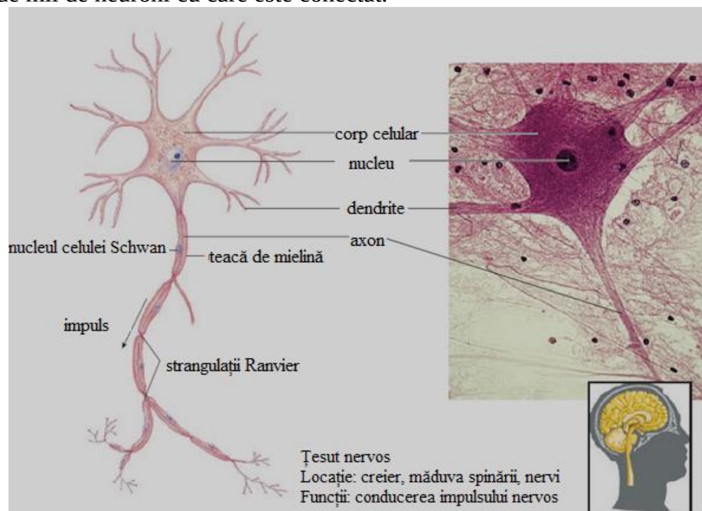
Cavitățile interne ale creierului conțin un lichid care scaldă inclusiv spațiile periferice ale SNC. Cei doi ventriculi laterali sunt legați de ventriculii II şi IV şi canalul central al măduvei spinării. Pleurile coroide produc aproximativ 650 ml LCR pe zi, reabsorbit la nivelul vilozităților arahnoide. Schimburile de substanțe între sânge şi LCR sau creier sunt mai mult sau mai puțin inhibate integral pentru CO_2, O_2 şi H_2O (bariera hematoencefalică sau hemolichidiană). Organele circumventriculare constituie totuşi o excepție.

Unele substanțe precum glucoza şi aminoacizii sunt vehiculate conform unor mecanisme de transport specifice, altele precum proteinele, nu pot trece bariera hematoencefalică. De aceste fenomene trebuie ținut cont la administrarea unor medicamente.

8.1.NEURONUL

Unitatea morfofuncțională a sistemului nervos este celula nervoasă sau neuronul. Celulele nervoase operează prin generarea de potențiale de acțiune şi eliberarea de mesageri chimici (neurotransmiţători).

Neuronii au și rol integrator, prelucrând impulsurile primite deoarece de la miile sau chiar sutele de mii de neuroni cu care este conectat.



S.N.C. are 10^{11}neuroni, iar celulele gliale în număr de 10-50 de ori mai numeroase.

Structura neuronului:

Neuronul este alcătuit din:

- corp celular-pericarion
- două tipuri de prelungiri:
  - *axon*=prelungire groasă, unică, nu se ramifică decât terminal
  - *dendrite* subțiri arborizate.

Forma pericarionului poate fi stelată, sferică, rotundă, piriformă, piramidală.

În funcție de numărul de prelungiri, neuronii pot fi:

- Unipolari care au o singură prelungire
- Bipolari
- Multipolari
- Pseudounipolari- au singură prelungire care ulterior se ramifică într-o ramură centrală şi una periferică.

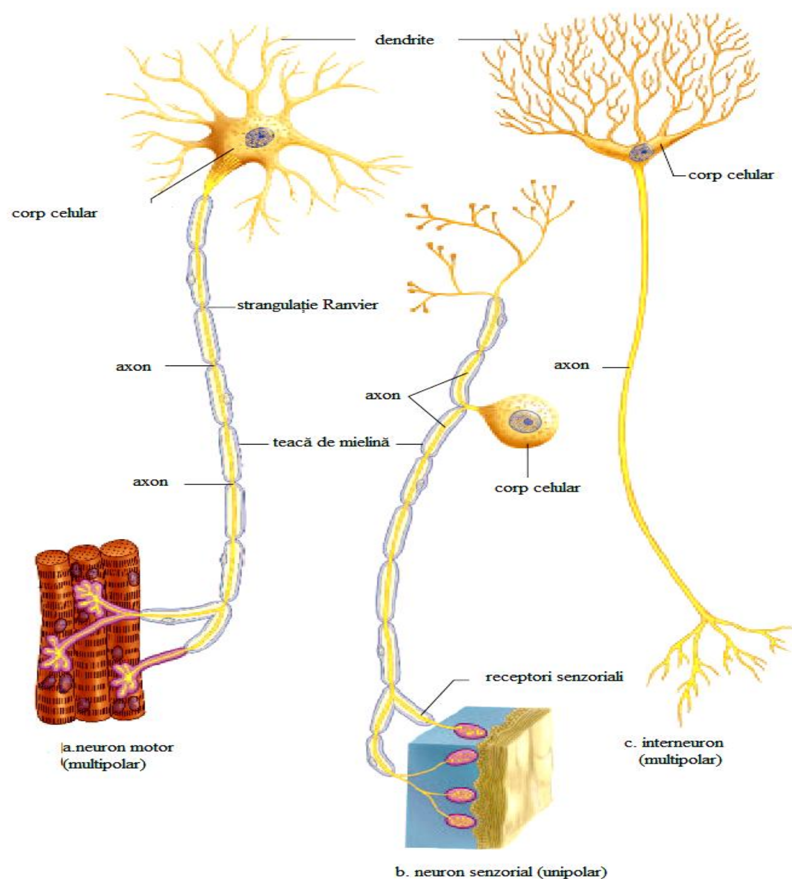


Fig. Diferite tipuri de neuroni

Neuronul este acoperit de membrana celulară. Corpul celular este acoperit la exterior de membrana celulară care se numeşte ***neurilemă***, în interiorul celule există organite comune tuturor celulelor (reticul endoplasmatic, aparat Golgi, mitocondrii) şi organite specifice- ***corpii lui Nissl şi neurofibrilele***.

Corpii lui Nissl: corpi tigroizi răspândiți în întreaga citoplasmă şi în porțiunea de emergență a dendritelor. Ei se pot vizualiza în celule de dimensiuni mari prin colorare cu coloranți bazici când apar asemeni unor pete de culoare ca „blana de tigru”- se numesc corpi tigroizi. Aceştia conțin ARN. În realitate ei sunt ribozomi care participă la sinteza de proteine. Neurologul român Gheorghe Marinescu, în 1901, a descris procesul de **tigroliză**= dispariția din citoplasmă a corpilor Nissl. Acest proces survine o dată cu îmbătrânirea celulară, după suprasolicitarea organismului sau după îmbolnăvirea axonului. Tigroliza instalată după secționarea axonului indică faptul că prelungirea periferică exercită o influență asupra corpului celular.

Neurofibrilele sunt prezente şi în corpul celular dar şi în prelungiri, au rol în transmiterea impulsurior nervoase. Recent li s-au descris şi un rol mecanic de susținere.

Nucleul conține nucleol, lipsesc centriolii

-neuronii nu se pot multiplica, în momentul în care sunt distruşi sunt înlocuiți cu celule gliale.

Prelungirile neuronale

Axonul, numit uneori şi fibră nervoasă, este o prelungire unică (fiecare neuron având un singur axon) cuprinsă între corpul neuronal şi celulele țintă. Lungimea axonului poate varia între câțiva micrometri (10^{-6}m) și un metru sau mai mult.

Segment specializat în conducerea impulsurilor nervoase dinspre corpul neuronal spre periferie **(centrifug), axonul** este învelit într-o teacă de mielină compusă din lipide (sfingozidă) şi din proteine. Mielina este considerată cel mai bun izolator electric cunoscut. În nervii periferici teaca de mielină este produsă de celulele Schwann. In timpul dezvoltării embrionare aceste celule înconjoară cilindraxul sau axonul de mai multe ori, astfel că mielina conține de la 100 până la 300 de straturi suprapuse. Mielinizarea nervilor senzitivi începe în perioada intrauterină din lunile 4-5, iar a nervilor motori, corticospinali, în perioada extrauterină după luna a 5. Nervii motori ajung complet mielinizați când copilul începe să umble (la 2 ani). Mielina de pe fibrele nervoase periferice se extinde pe porțiuni de 1 mm. Din loc în loc există întreruperi de 1µm care se numesc ***strangulațiile lui Ranvier***. Celulele Scwann produc mielina care este dispusă între două strangulații Ranvier. În mod obişnuit teaca de mielină este acoperită de celule Schwann, astfel încât aceste celule dețin un rol important în degenerarea neuronului. În S.N.C. mielina este produsă de oligodendroglii. Acestea acoperă mai multe fibre nervoase învecinate. Deasupra tecii Schwann există o membrană foarte subțire din țesut conjuctiv numită ***teaca Henle sau Kay-Retzius.***

Proteinele sunt sintetizate numai la nivelul corpului celular. În prelungirile neuronale mitocondriile sunt absente astfel încât desprinderea prelungirilor de corpul celular duce la degenerare neuronală.

Dendritele reprezintă prelungiri nemielinizate ale corpului neuronului. Ele formează o serie de ramificații bogate prin care informația (semnale nervoase, respectiv potențiale postsinaptice) este condusă dinspre periferie spre corpul neuronal (centripet). Dendritele măresc suprafața receptoare a celulei nervoase, astfel crescând capacitatea acesteia de a primii impulsuri nervoase de la neuronii din jur.

Transportul neuronal

În axon au fost descoperite mai multe tipuri de transport de organite şi substanțe.

1. ***Transportul anterograd***= transport axoplasmatic.

-transport cu viteză rapidă

- transport cu viteză lentă

Dacă se aplică o ligatură pe axon substanța se acumulează deasupra ligaturii. Transportul rapid ajunge la viteză de 400 m/zi. Prin acest tip de transport sunt deplasate la periferie organite celulare (mitocondrii) pe care le găsim şi în butonii sinaptici. Deplasarea rapidă are loc în prezența microtubulilor, aceştia sunt nişte tubi lungi dispuşi de-a lungul axonului cu diametrul de 50µm. Ei sunt formați din două proteine: *tubulina α şi tubulina β* (este corelată cu funcția ATP-azică). Transportul rapid necesită energie. Deplasarea organitelor celulare se face în ritm continuu. Dacă se distrug microtubulii cu colchicină transportul rapid nu se mai face.

Transportul lent conduce proteinele spre extremitatea axonului, ele fiind necesare pentru refacerea uzurilor. Acest tip de transport depinde mai puțin de prezența microtubulilor şi are loc şi după distrugerea acestora. El se realizează de-a lungul unor filamente.

2. Transportul retrograd cu o viteză de 200 m/zi. Prin transport retrograd ajung în interiorul pericarionului organite celulare distruse, colinesteraza, factori de creştere neuronală şi peroxidaza din hrean. Necesită prezența microtubulilor. Prin acest transport ajung în pericarion şi agenții patogeni, virusul rabic sau al turbării, virusul poliomelitei, virusul herpetic.

Prin transport retrograd prelungirea periferică a neuronului influențează metabolismul din interiorul pericarionului.

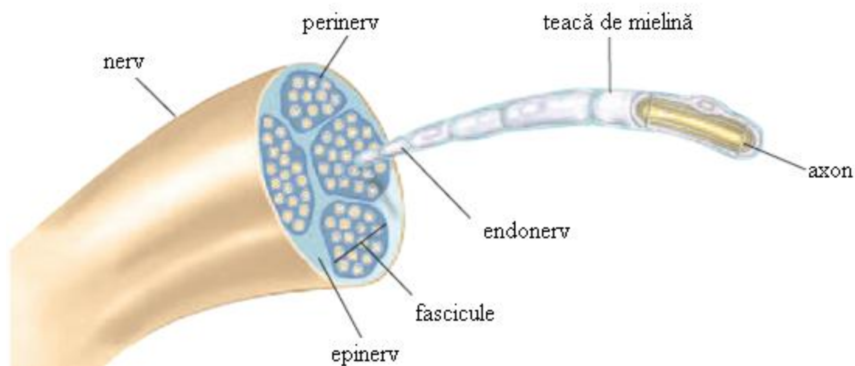


Fig. Secțiune printr-o fibră nervoasă (nerv). Detalii-axon.

8.2.CELULELE GLIALE

Astrocitele –situate intracerebral. Se disting două tipuri: ***fibroase*** care conţin multe filamente intracitoplasmatice, se găsesc în substanţa albă şi ***protoplasmatice***= au în citoplasmă multe granule şi se găsesc în substanţa cenuşie. Ambele tipuri de astrocite se dispun în jurul vaselor de sânge participând la formarea joncțiunilor strânse între celule endoteliale ale vaselor capilare, participând astfel la formarea barierei hematoencefalice. Ele se dispun şi în jurul sinapselor şi a celulelor nervoase având rol în sinteza unor factori trofici neuronali. Astrocitele participă la menținerea unor compoziții ionice corespunzătoare a lichidului cefalo-rahidian (LCR) precum şi la menținerea integrității procesului de neurotransmitere.

Oligodendrogliile sunt implicate în producerea de mielină a S.N.C.

Microgliile au rol fagocitar.

8.3.FUNCȚIILE NEURONULUI

1. **Excitabilitate**
2. **Conductibilitate**
3. **Degenerare şi regenerarea în condiții patologice.**

1. <u>Excitabilitate</u>- intrarea în activitate a neuronului sub acțiunea unui stimul cu modificarea permeabilității membranei şi a potențialului de repaus (PR).

Reacția oricărui organism la stimuli se numeşte excitație. Pentru ca un stimul să producă excitație el trebuie să fie:

A. Suficient de intens pentru a putea determina depolarizarea membranei. Trebuie să aibe o valoare prag- valoare a intensității stimulului de la care începe excitația.

- *Stimuli supraliminari* aceştia au o valoare mai mare decât valoarea prag. Declanşează excitația.
- *Stimuli subliminali* aceştia au o valoare mai mice decât cea prag. Aceştia sunt lipsiți de răspuns.

B. Bruschețea stimulului- cel mai utilizat stimul este curentul electric. Pot exista stimuli mecanici, fizici, chimici. Dacă stimulul electric creşte progresiv prin intercalarea între sursa de curent şi țesut a unui potențiometru se constată că țesutul excitat nu mai răspunde la stimuli. Se produce astfel procesul de acomodare- creştere a pragului de excitabilitate.

C. Stimulii trebuie să realizeze o anumită intensitate pe unitatea de suprafață dacă se aplică doi stimuli, unul punctiform şi unul cu o suprafață mai mare, excitația porneşte de la stimulul punctiform deoarece densitatea pe unitate de suprafață este mai mare.

D. Stimulul trebuie să acționeze o perioadă de timp.

8.4.REFLEXUL

Prin reflex se înțelege reacția inconștientă apărută după aplicarea unui stimul pe un receptor senzitiv sau senzorial.

Există o mulțime de reflexe care se produc fără participare conștientă: reflexe respiratorii, vasculare, de motricitate sau proprioceptive care intervin în menținerea posturii.

Baza anatomică a reflezului este arcul reflex.

Acesta este compus din:

1. **Receptor**: terminație nervoasă liberă sau în receptor corpuscular.
2. **Calea aferentă:** fibre nervoase care au pericarionul în ganglionul spinal sau în ganglionii atașați nervilor cranieni.
3. **Centrul nervos**: situat în măduva spinării sau în structurile nervoase supraiacente.
4. **Calea eferentă:** fibre somatice sau fibre vegetative. Face legătura cu organul efector.
5. **Efectorul:** mușchii care transformă energia chimică în mișcare, sau glandele: ex. Glandele secretorii exocrine.

<u>Receptorii</u>

Au fost clasificați de Sherrington în două categorii, după poziția ocupată de receptori.

1. Exteroceptori:

   -**Telereceptori**: receptori la distanță- vizuali, auditivi.
   -**Receptori de contact** : termici dureroși, tactili.
2. Interoceptori .
   -**Proprioceptori**: prezenți în mușchi, tendoane și articulații.
   -Visceroceptori: prezenți în organele interne.

În funcție de stimulul care acționează asupra lor, receptorii pot fi:

1. **Mecanoreceptorii sau presoreceptorii:** receptorii tactili, baroreceptorii sau receptorii de presiune.
2. **Chemoreceptorii**: sunt impresionați de substanțe chimice–receptori olfactivi, chemoreceptorii din aparatul cardiovascular stimulați de variația concentrației de O sau de CO2.
3. **Termoreceptorii** pentru cald și pentru rece.
4. **Algoreceptorii**: impresionați de stimulii dureroși.
5. **Receptorii electromagnetici:** sensibili la radiațiile electromagnetice–receptorii vizuali din retină.

Funcționarea receptorilor

S-au emis două legi:

1. Legea energiei specifice
2. O lege cantitativă care stabilește corelația dintre intensitatea stimulului aplicat și intensitatea senzației.

1. <u>Legea energiei specifice</u>

J. Muler a arătat că stimularea unei entități senzitive de la receptor şi până la S.N.C. generează acelaşi tip de senzație.

O unitate senzorială este compusă din receptor şi din calea aferentă care conduce impulsurile până la zona de proiecție corticală. În orice loc stimulăm intensitatea centrală a senzației este identică. Senzația apare în scoarță dar este localizată în zona receptorului.

Stimulul la care receptorul răspunde cu cea mai mare uşurință se numeşte *stimul adecvat.* Ex. Pentru retină stimulii adecvați sunt fotonii.

În anumite împrejurări receptorii pot fi activați şi de alte tipuri de stimuli. Toți receptorii sunt sensibili la stimulul electric. Alții sunt sensibili la stimuli mecanici. Senzația care apare după aplicarea unor stimuli nespecifici este cea specifică receptorului.

Ex.: când se stimulează receptorii tactili apare senzația de tact şi nu cea de termică cu toate că receptorul termic este în apropiere.

Fibrele senzitive pornite de la receptori au o viteză de conducere inegală. Ele generează P.A. egale. Există mai multe teorii care încearcă să explice acest fenomen:

1. **Senzația specifică** datorită faptului că receptorii sunt impresionați de un anumit tip de stimuli.
2. **Transmiterea pe căi distincte** a impulsului de la receptor.
3. **Existența unei zone de proiecție specifică** în scoarța cerebrală.

Legea a fost contestată de unii cercetători care susțin că durerea poate fi provocată de suprasolicitarea oricărui receptor. Actualmente s-a dovedit că receptorii pentru durere sunt reprezentați de terminații nervoase libere. Durerea produsă prin suprasolicitarea unui receptor se datorează contracției musculare reflexe care asigură protecția receptorului.

Astăzi legea este pe deplin acceptată, fiind una dintre pietrele fundamentale care stau la baza înțelegerii fiziologiei organelor de simț.

2. **Legea cantitativă**

S-a realizat un experiment în care o persoană cu ochii închişi era pusă să țină o greutate de 1 kg. în fiecare mână şi să sesizeze momentul în care între cele două greutăți există o diferență. S-a observat că această diferență este observată când se adaugă 1/10 din greutate.

Legea cantitativă a fost fundamentată de Fechner şi este :

$$S= K \log G$$

unde S- intensitatea senzației,K- constantă,G- stimulul.

Sau $S= K G^A$, intensitatea senzației variază cu intensitatea stimulului ridicat la o putere constantă A.

Această lege nu are documentare obiectivă, senzația este subiectivă. Dacă se înregistrează PA din nervii aferenți de la receptori se observă că, creşterea intensității stimulului cu 1/10 duce la dublarea numărului de potențiale din unitatea de timp.

8.5.SINAPSA

Se înțelege legătura dintre doi neuroni, a fost descrisă pentru prima dată de către Sherrington în 1987.

Terminologie: sin (greceşte)= împreună, napsis (greceşte)= a lega

Sinapsele se pot reprezenta sub forma de terminații libere, sub formă îngroşată la extremitate (buton sinaptic) sau sub formă de cupă.

În funcție de zona neuronală cu care terminația nervoasă vine în contact există sinapse :
-axodendritice,
-axosomatice
-axoaxonice

8.5.1.Structura electronomicroscopică a sinapsei

Butonul sinaptic conține o parte pre şi una postsinaptică. În zona presinaptică există organite celulare, microtubulii ajung până în zona butonului sinaptic şi au rol de transport. Înainte de butonul sinaptic axonul pierde teaca de mielină. În interiorul butonului există mitocondrii , cu rol important în metabolismul oxidativ din sinapse.

Sinapsa conține multe vezicule: unele dintre ele sunt clare- conțin acetilcolină, glicină, GABA, şi glutamină, precum şi vezicule dense. Veziculele se adună în zona presinaptică. Cele clare au dimensiuni mai mari iar cele dense conțin catecolamine (noradrenalină, adrenalină, dopamină).

Sinapsele mai pot conține şi granulații de dimensiuni mari care sunt întunecate şi conțin ca mediator sinaptic polipeptide, VIP (polipeptidul vasoactiv intestinal).

Granulațiile mari întunecate sunt mai îndepărtate de membrana sinaptică.

Fanta sinaptică- fisura între terminația nervoasă şi dendrita cu care vine în contact pentru sinapsa axo-dendritică, sau între terminația nervoasă şi exonul celuilalt neuron pentru sinapsele axoaxonice, sau cu corpul celular.

Fanta are dimensiuni între 20-40 nm.

Pe un motoneuron din coarnele anterioare există în jur de de 10 000 de sinapse, dintre ele 8000 sunt contacte cu dendritele iar restul sunt cu corpul celular.

În SNC peste 90% din sinapse se fac cu dendritele şi numai 3-5% cu corpul celular.

Membrana cu care vine în contact butonul sinaptic se numeşte membrană **postsinaptică**.

În zona postsinaptică nu există organite celulare.

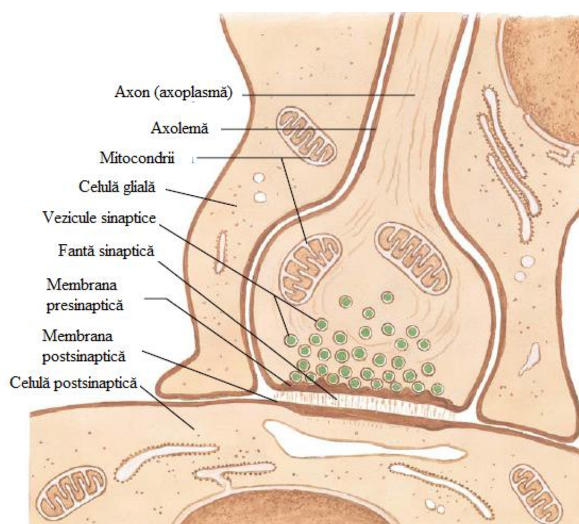


Fig. Organizarea sinapsei

Cele mai multe vezicule clare conţin ca mediator acetilcolina (Aco), aceasta se formează în butonul sinaptic din colină şi radicalul acetil sub influenţa enzimei ***colinacetiltransferaza***.

Fiecare veziculă presinaptică conţine între 3000 şi 10000 Aco. Butonul sinaptic este înzestrat cu mediator care poate transmite 10 000 de impulsuri. Transmiterea se face prin eliberarea mediatorului în fanta sinaptică.

Mediatorul acționează asupra unui receptor membranar pentru Ach, după ce aceasta se fixează pe receptor, se deschide un canal cu un diametru de 0,65 nm. Canalul este încărcat cu sarcini - , deci nu permite trecerea ionilor -, dar permite trecerea celor + : Ca, Na, K. Gradientul cel mai mare îl are ionul de sodiu astfel încât acesta intră în celulă.

Efectele Aco asupra membranei postsinaptice sunt de surtă durată. Între zona pre şi postsinaptică există o rețea de glicoproteine pe care este fixată o enzimă - ***colinesteraza,*** care descompune Aco. Timpul de acțiune al ACO este de aproximativ 8 ms. Unda de depolarizare care ajunge în zona sinaptică deschide canalele de Calciu din membrana presinaptică şi Ca năvăleşte în terminații. Veziculele cu mediator sunt fixate în citoscheletul terminației nervoase. Ca^{2+} se leagă de o proteină – ***calmodulina*** care activează proteinkinaza care la rândul ei acționează **sinapsina I** și care favorizează desprinderea veziculelor de pe citoschelet şi ancorarea lor la membrana presinaptică. Eliberarea mediatorului se face prin exocitoză, la care participă multe proteine. Veziculele ajung în zona butonului, odată cu transportul activ axoplasmatic de-a lungul microtubulilor. După ce își varsă conținutul, veziculele sunt reciclate.

După nu se acomodează.

!!! Receptorii fazici – se acomodează repede : receptorii tactili, gustativi

!!! Receptorii tonici- nu se acomodează – ex. Receptorii pentru durere

!!! Stricnina inhibă acțiunea glicinei.

Odată cu penetrarea unui Ca în zona presinaptică se produce mobilizarea a aprox. 300 de vezicule. După acțiunea mediatorului pe membrana presinaptică, în zona postsinaptică se produce un proces de depolarizare sau de hiperpolarizare.

Hiperpolarizare – inhibiție,

Depolarizare- excitație.

Răspunsul postsinaptic nu poate fi declanşat de activarea unei singure sinapse. Pentru a apare acest răspuns trebuie să se descarce 10% din sinapse. Fenomenul se numeşte ***sumare spațială***. Există posibilitatea ca una din sinapse să descarce repetitv impulsuri şi să se declanşeze răspunsuri. Fenomenul se numeşte ***sumare temporară***.

În zona postsinaptică poate să apară o depolarizare- Potențialul postsinaptic excittor (PPSE). Acesta apare după o perioadă de latență de 0,5 ms, atinge apogeul după 1-1,5 ms şi ajunge la valorea normală după 15 ms.

Cu cât frecvența impulsurilor este mai mare cu atât valoarea PPSE este mai mare. Aceste potențial PPSSE poate declanşa un potențial de acțiune propagat atunci când atinge valoarea de -59mV. Această depolarizare de 11 mV declanşează un potențial propagat sau excitația numai când sinapsa se află localizată în porțiunea inițială a axonului care pe o distanță de 100 µ este amielinică.

Pentru ca PPSE să detrmine excitația şi în celelalte zone cu dendrite sau corp celular, trebuie ca diferența de potențial să fie de 25-30 mV. În acest caz excitația porneşte de la porțiunea inițială a axonului, unde există densitatea cea mai mare de canale de Na. Anumiți mediatori (GABA, glicina) acționând pe zona postsinaptică produc un potențial postsinaptic inhibitor (PPSI) care esrte imaginea în oglindă a PPSE. PPSI are o perioadă de latență de 0,5 ms după care membrana se hiperpolarizează, iar PR se negativează cu -3, -5 sau chiar -10 mV, putându-se ajunge până la 80 mV.

Apariția PPSI se datorează deschiderii canalelor de cL cu penetrarea lui în celulă şi a unor canale de K, având drept consecință ieşirea K din celulă. Această inhibiție provocată de PPSI se numeşte ***inhibiție directă sau postsinaptică***. Se cunoaşte şi o inhibiție presinaptică sau indirectă în care neuronii implicați nu modifică potențialul transmembranar şi reduce amplitudinea PPSE şi cantitatea de mediator sinaptic eliberat de butonul sinaptic.

Inhibiția presinaptică poate dura până la 200-300 de ms, față de cea postsinaptică care persistă 15-30 ms.

Ex. Inhibiția directă – reflexele motorii medulare care activează un grup de muşchi agonişti şi inhibă un grup de muşchi antagonişti.

Inhibarea musculaturii antagoniste se datorează prezenței în măduvă a unor celule groase cu o terminație scurtă = celule Golgi, care se termină pe motonuronii muşchilor antagonişti pe care îi hipepolarizează prin eliberare de glicină. Se poate spune că PPSE este prezent în neuronii care comandă m. agonişti, iar PPSI în cei care comandă m. Antagonişti.

Ex. Inhibiție indirectă: este realizată prin eliberarea de **GABA**. Acesta produce inhibiția prin acțiunea pe două tipuri de receptori: **receptor GABA A** care deschide canalele de Cl cu intrarea Cl în celulă, şi **receptor GABA B** care deschid canalele de K cu ieşirea lui din celulă.

Inhibiția din zona medulară asupra căilor senzitive care conduc durerea. Semnalele ajung în zona coarnelor anterioare şi în substanța gelatinoasă unde fac sinapsă cu cel de-al doilea neuron şi se continuă cu **tractul spinotalamic**. Fibrele senzitive somatice care pornesc de la proprioceptori sunt colaterale în zona presinaptică= **Fasciculele Goll şi Burdach.** Astfel

excitarea electrică a fibrelor radiculare care intră în constituirea F. Goll şi B. poate uneori suprima durerea.

8.5.2.Particularitățile transmiterii sinaptice

1. Transmiterea impulsurilor printr-o sinapsă se face într-o singură direcție: din zona presinaptică în zona postsinaptică, deoarece veziculele cu mediatori se găsesc numai în zona presinaptică iar receptorii numai în ce postsinaptică.

2. Transmiterea sinaptică suferă o întârziere de aprox. 0,5 s la fiecare sinapsă. Dacă un reflex are o latență cu 0,5 ms mai mare decât altul, înseamnă că în arcul reflex există cu o sinapsă în plus.

3. Oboseala sinaptică: când o sinapsă este stimulată repetitiv un timp îndelungat, activitatea ei se reduce progresiv până la rărirea sau dispariția PA propagate. Această oboseală se explică prin epuizarea mediatorilor în zona presinaptică sau blocarea receptorilor din zona postsinaptică. Oboseala sinaptică are numai efecte benefice, aşa cum se întâmplă în criza epileptică unde există contracții musculare puternice.

4. Sensibilitatea sinapsei la hipoxie.: pentru sinteza de ATP necesar transmiterii impulsului, este neceasară degradarea oxidativă a glucozei. În hipoxie ATP nu se face, astfel , întreruperea circulației cerebrale pentru 10s determină dispariția stării de veghe.

5. Sinapsele pot fi sensibile la anestezice sau narcotice. Fiecare sinapsă se află în comunicare liberă cu lichidul interstițial. Anesteziile acționează fi blocând eliminarea Ca, fie inhibă producerea de mediatori.

6. Facilitarea posttetanică: stimularea repetitivă a unui muşchi se numeşte tetanos. Acesta apare după o stmulare repetitivă a nervului urmată de o întrerupere pentru o scurtă durată de timp. Dacă se revine cu un stimul, reacția de răspuns la stimul este mult mai mare. Explicație este: impulsurile repetitive au determinat în zona presinaptică o concentrare a unui număr mare de molecule de Ca, din cauză ca pompa de Ca evacuează ionii prea încet.

Datorită faptului că facilitarea postetanică durează de la câteva secunde până la câteva ore, în funcție de neuron, ea ar utea sta la baza memoriei de scurtă durată.

8.6.STIMULI ŞI PERCEPȚII

Prin simțuri avem capacitatea de a capta numeroase informații din mediul înconjurător (10^9biți/sec.) din care doar 10 până la 100 biți/sec devin conștiente, restul este tratat prin inconştientul nostru sau se pierd. Invers, prin vorbire şi mişcări (mimică) furnizăm mediului înconjurător aprox 10^7biți/sec. Bitul (binary digit) reprezintă unitatea de măsură care defineşte conținutul în informație; bit/sec este unitatea care defineşte un flux de informație.. exemple: pagina unei cărți este echivalentă cu 1000 biți informații, iar o imagine televizată transmite peste 10^6biți/sec.

Stimulii captați de receptorii specifici grupați în organele de simț (ochi, ureche etc.), dispersați la nivelul pielii, receptori cutanați sau în interiorul organismului (interoreceptori, osmoreceptori) sunt transmişi organismului sub forma diferitelor tipuri de energie (electromagnetică pentru stimuli vizuali; mecanică pentru stimulii tactili). Fiecare tip de celulă senzorială este specializată pentru înregistrarea unui stimul propriu la care s-a adaptat, determinând o impresie senzorială specifică; în multe cazuri, diferite calități pot fi percepute plecând de la o singură modalitate (ex: nivelul şi frecvența unui sunet).

Percepția stimulului stimulul modifică proprietățile membranei receptoare (transducția), determinând formarea unui potențial de receptor, care, ccel mai adesea poate fi depolarizant sau hiperpolarizant (receptorii senzoriali ai retinei). Cu cât stimularea este mai puternică, cu atât potențialul receptor este mai amplu, şi care atingând un anumit prag crează un potențial de acțiune, care va putea fi propagat prin fibra nervoasă: *transmiterea stimulului.* Dacă între receptor şi fibra nervoasă aferentă există o sinapsă, se vorbeşte de o celulă senzitivă secundară (celulele gustativă şi auditivă) iar când receptorul şi fibrele sale aferente propriu zise formează o celulă senzitivă, aceasta este primară (celulele olfactive, nociceptorii).

Informația primară este *codată* sub formă de frecvență a potenialului de acțiune (impulsuri/sec), proporțională cu intensitatea stimulului (receptori proporționali) sau cu variația sa (receptori diferențiali) sau ambele, simultan (receptori cu sensibilitate diferențială şi proporțională). La sinapsa următoare, informația transmisă va fi din nou codată: cu cât frecvența potențialului receptor va fi mai crescută cu atât cantitatea de mediator eliberat în spațiul sinaptic va fi mai importantă şi cu atât mai mare va fi potențialul excitator postsinaptic. Dacă acest potențial atinge din nou pragul va fi generat un nou potențial.

Codajul sub formă de frevență prezintă avantajul transmiterii mai eficiente a mesajului decât cel transmis sub formă de amplitudine de potențial. La nivelul sinapsei semnalul este amplificat sau micşorat prin alți neuroni, de aceea amplitudinea potențialului se pretează mai puțin la acest tip de modulare a codajului.

Trecerea informației la nivelul conştientului trebuie să fie apreciată subiectiv. Suntem capabili să descriem impresiile senzoriale şi senzațiile, iar experiența şi raționamentul ne permit să interpretăm evenimentul şi prin urmare să îl recunoaştem (de ex. O ramură de brad evocă Anul Nou).

Menționăm cele mai importante concepte în fiziologia senzorială: pragul absolut, sumarea spațială şi temporală, adaptarea, câmpul receptor, locația, sensibilizarea. Ultimele două concepte sunt şi mecanisme importante în procesul de învățare.

8.6.1. RECEPTORII CUTANAȚI

Căile somatosenzitive permit omului să perceapă senzații provenite de la receptorii senzitivi ai corpului (nu de la organele de simț). Ne referim la receptorii aparatului locomotor (proprioceptori), receptorii organelor interne (ex. nociceptorii) ca şi cei de la suprafața corpului : sensibilitatea superficială.

Sensibilitatea tactilă este înalt diferențiată pentru recunoaşterea formei, percepția şi poziția obiectelor în spațiu (capacitatea de stereognozie). Receptorii cutanați sunt localizați la mână (mai ales la nivelul extremității degetelor), limbă şi cavitatea bucală. Pentru percepția stereognostică la nivelul SNC semnalele receptoare vecine trebuie să fie integrate în modelul spațial coordonat prin senzoriomotricitate.

La nivelul pielii lipsite de păr se găsesc mecanoreceptorii următori:

- *Terminațiile fusiforme Ruffini-Kolben:*

Fiecare dintre ele intră în contact cu o fibră nervoasă mielinizată. Sunt receptori sensibili la presiune, de tip lent şi adaptabili. Cu cât presiunea exercitată la nivelul pielii este mai mare, cu atât mai mare va fi frecvența de descărcare a potențialelor de acțiune stimulate şi transmise (p-receptorii). Din acest motiv şi răspunsul la stimulări va fi proporțional cu intensitatea stimulului.

- *Fibrele mielinizate care se termină la nivelul celulelor Merkel*: acest complex axon-celulă Merkel este la fel de sensibil la presiune, în special la calitatea presiunii, de aceea frecvența potențialelor de acțiune în fibră este proporțională cu variațiile presiunii sau vitezei de schimbare a presiunii.
- *Corpusculii celulari Meissner*: la nivelul lo se termină atât fibre nervoase mielinizate dar şi cele de tip rapid adaptabile. Datorită lor percepem senzațiile tactile (de contact) la nivelul pielii şi vibratorii. La nivelul zonelor păroase ale pielii funcția este asigurată de către receptorii foliculilor piloşi care reacționează la deformare.
- *Corpusculii Paccini*: răspund la schimbări de presiune şi accelerări fapt pentru care sunt specializați pentru a capta vibrațiile 100-400Hz la o profunzime de sub 3 micrometrii. Frecvența impulsurilor potențialilor de acțiune este proporțională cu frecvențele vibrațiilor.

Densitatea receptorilor este importantă la nivelul pulpei indexului şi majoră la nivelul gurii, iar fibrele lor nervoase vehiculează informațiile unui mic câmp receptiv. Nu există nicio convergență a semnalului la noivelul neuronilor centripeți, receptorii degetelor şi gurii având o foarte mare putere de discriminare pentru senzațiile tactile. Fenomenul este posibil grație unui prag spațial între două puncte sau pragului spațial simultan corespunzător distanței minim necesare pentru ca doi stimuli aplicați să poată fi percepuți distinct: la nivelul degetelor, buzelor şi vârfului limbii este de aproximativ de 1mm, 4 mm la nivelul palmei, 15 mm la nivelul brațelor şi peste 60 mm la nivelul spatelui.

- *Receptorii termici*: pentru temperaturi de până 36 de grade Celsius sunt receptorii pentru frig, iar cei peste 36 C sunt receptori pentru căldură. Cu cât temperatura este mai scăzută (36-20 C) cu atât frecvența impulsurilor în fibrele nervoase care inervează receptroirii pentru frig este mai mare. Pentru receptorii de căldură (36-43 C) fenomelene se produc invers. Între 20-40 C se constată o adaptare rapidă a termoreglării (apa la 25 de grade nu pare rece decât la început). Temperaturile extreme sunt resimțite ca reci sau calde în permanență, de unde şi

reflexul de protecție contra unei creşteri de temperatură pentru eventualele leziuni cutanate. La nivelul gurii densitatea lor este mult mai crescută.

8.6.2.SENSIBILITATEA PROFUNDĂ ŞI REFLEXELE PROPRIOCEPTIVE

Receptorii de forță, de indicare a poziției articulare şi ai mişcărilor corporale participă la sensibilitatea profundă sau propriorecepția. De obicei receptorii organului vestibular şi mecanoreceptorii cutanați, precum şi fusurile neuromusculare, receptorii tendinoşi (organul lui Golgi) şi receptorii articulari sunt considerați în ansamblu *proprioceptori.*

Fusurile neuromusculare sunt foarte importante pentru măsura pozoiției articulare şi mişcărilor. Viteza schimbărilor de poziție depinde de frecvența impulsurilor anterioare, când poziția articulară terminală este un reflex al frecvenței impulsului constant în fibre. Fusurile neuromusculare servesc la ajustarea lungimii muşchiului fiind dispuse paralele cu fibrele musculare striate (extrafusoriale) şi conțin două tipuri de fibre musculare intrafusale: fusuri de tip lent şi tip sac nuclear. Ambele sunt înconjurate de terminații nervoase aferente de tip Ia, în formă de spirale.

Motoneuronii γ (sau motoneuronul fusorial) legați de terminațiile contractile ale celor două tipiuri de fibre fusoriale asigură calea aferentă care permite fixarea lungimii sau viteza de schimbare a întinderii fusului.

Organul tendinos Golgi este dispus în serie cu fibrele musculare striate. Stimulat prin contracția unei mai mici cantități de unități motrice participă la ajustarea tensiunii musculare. Fibrele sale aferente Ib participă la integrarea multimodală a tuturor informațiilor dinspre periferie la nivelul mpduvei spinării prin intermediul unui interneuron Ib care inhibă activitatea motoneuronului α la nivelul muşchiului corespondent (inhibiție autogenă). Prin intermediul interneuronului excitator muşchii antagonişti sunt ei înşişi excitați.

Reflexul monosinaptic de întindere

Când un muşchi scheletic este brusc întins, fusurile musculare se întind de asemenea provocând o stimulare a aferențelor Ia vcare prin rădăcinile posterioare ale MS cuprinde cornul anterios al MS unde ele excită direct motoneuronii α ai aceluiași muşchi antrenând contracția sa (30 ms). Pentru că stimularea şi răspunsul presupun acelaşi organ, reflexul se mai numeşte proprioceptiv. Rolul unui astfel de reflex este de a controla rapid schimbările „involuntare" de lungime a muşchiului şi, deci, poziția articulară. Reflexul miotatic este completat prin alte circuite polisinaptice care se termină la nivelul fibrelor aferente de tip II. Dacă reflexul proprioceptiv contractă extensorul, trebuie ca motoneuronii α ai flexorului corespondent să fie inhibat pentru a permite extensia eficace, ceea ce este posibil grație intervenției interneuronilor inhibitori.

Reflexul polisinaptic

Exteroceptorii nu se găsesc în organele țintă, de aceea arcul reflex comportă mai multe sinapse (polisinaptic), ca atare şi durata acestui reflex este mai mare decât a reflexului proprioceptor. De obicei depinde de durata stimulării şi intensitatea stimulilor (sumație temporală variabilă şi sumație spațială în SNC). Faptul că răspunsul reflex se poate propaga mai mult sau mai puțin departe urmând intensitatea stimulilor, este tipic acestor reflexe sub controlul centrilor supraspinali. În aşteptarea stimulului nociceptiv, de exemplu, creierul poate scurta timpul de răspuns al reflexelor medulare. Tulburările supraspinale sau întruruperea căilor descendente (leziunile paraplegice) pot conduce la anomalii (hiperreactivitate reflexă) şi simultan

la reflexe stereotipe, în timp ce absența reflexului legat de tulburări determinate de MS sau de nervi periferici nu le provoacă.

Inhibiția transmisie sinaptice

Transmiţătorii inhibitori ai MS sunt acidul gamma aminobutiric (GABA) şi glicina. La nivelul creierului şi MS aceste substanţe provoacă o inhibiție presinaptică între aferențele Ia şi MNα. Inhibiția se realizează prin intermediul unui inhibitor GABA-ergic la nivelul unei sinapse axo-axonale. Mecanismul inhibitor al GABA creşte conductibilitatea ionilor de Cl şi ionilor de Ka scurtcircuitând membrana şi scăzând conductibilitatea pentru ionii de Ca. Fenomenul diminuă neurotransmiţătorului la nivelul terminației neuronului inhibitor şi diminuă amplitudinea potențialului postsinaptic (PPSE). Rezultatul presupune diminuarea influxurile sosite la motoneuroni fără de care în momentul inhibiției postsinaptice excitabilitatea totală a celulei va fi diminuată.

8.6.3.TRANSMITEREA CENTRALĂ A INFORMAȚIEI SENZORIALE

Informaţile senzoriale de la piele şi proprioceptori sunt transmise în mare parte centrilor somatosenzitivi din cortex (gyrus postcentral) prin căile cordoanelor posterioare ale MS care formează *sistemul lemniscal*. Informațiile senzoriale de la piele (sensibilitatea superficială) şi de la aparatul locomotor (sensibilitatea profundă) abordează MS prin rădăcina posterioară. O parte din aceste fibre aferente primare, parcurg MS fără încruşişare folosind calea comună cordoanelor posterioare până unde acestea ating nucleii cordonului posterior al bulbului rahidian (nucelii cuneatus şi gracilis). Cordoanele posterioare sunt organizate în manieră somatotopică, cu cât originea fibrelor este mai îndepărtată de craniu cu atât fibrele sunt dispuse mai lateral. Aferențele secundare ale nucleilor cordonului posterior se încrucişează în lemniscul median şi ating nucleul ventrobazal al talamusului (nucleul ventro-postero-lateral) unde ele sunt egal reprezentate somatotopic. Aferențele terțiare ating în final neuronii grupului IV la nivelul ariei SI a cortexului somatosenzitiv. Rolul sistemului lemniscal al cordoanelor posterioare este de a transmite în fibrele cu conductibilitate rapidă informații legate de atingere (presiune de contact, vibrații) şi de poziția sau mişcările articulațiilor până la decodarea lor în timăp şi spațiu la nivelul cortexului cerebral.

În aceeaşi manieră, ca şi pentru cortexul motor, fiecare parte a corpului se proiectează pe aria corticală (aria de proiecție) corespunzătoare cortexului somatosenzitiv (SI, gyrus postcentral) sau ea este reorganizată (reprezentare somatotopică). Notâm trei caracteristici importante:

- ✓ Fiecare hemisferă primeşte informații de la hemicorpul contralateral (căile se încrucişează la nivelul lemniscului median).
- ✓ La nivelul ariei SI marea majoritate a neuronilor primesc aferențe tactile pornite de la degete şi regiunea bucală.
- ✓ Informațiile aferente sunt organizate în coloanele corticale orientate vertical şi specific, conform cu natura stimulului (exemplu: atingere).

Sistemul spinotalamic anterolateral

Nervii aferenți nociceptorilor, termoreceptorilor şi ultima parte a receptorilor de presiune şi atingere sunt reorganizați la nivelul MS prin mijlocirea unui interneuron. Neuronul organizator încrucişează spre partea opusă în segmentul medular corespunzător pentrui a forma în cordonul lateral anterior al MS fascicolul spinotalamic dirijat spre talamus.

Aferențele senzoriale care se îndreaptă spre cortex pot fi inhibate la nivelul tuturor releelor (MS, bulb, talamus) prin căile descendente pornite de la cortex. Acestea pot modifica câmpul receptor, să îl regleze, să îl reprime moderat şi să caute o modalitate senzorială de stimulare mai crescută.

Există un sistem nespecific al cărui punct central este formațiunea reticulată bulbară. Ea acționează integrând informațiile senzoriale care îi parvin de la toate organele de simț şi de la toate căile aferente MS (ochi, urechi, sensibilitate superficială, nocicepție etc.) şi de la ganglionii de la baza creierului. Căile de ieşire colinergice şi adrenergice ale acestui sistem descendent, pe de o partespre MS şi ating, pe de altă parte, aproape tot cortexul, sistemul limbic şi hipotalamusul trecând prin nucleul nespecific al talamusului şi căile talamocorticale nespecifice.

Substanța reticulată exercită o influență fundamentală la nivel de vigilență şi trezire, fapt pentru care se mai numeşte şi sistem reticulat activator ascendent (SRAA).

8.6.4.SENZORIOMOTRICITATEA

Motricitatea diririjată responsabilă de mişcările intenționae sau voluntare (mers, apucare, aruncarea unui obiect) intervine în motricitatea posturslă a cărui rol este de a controla poziția verticală şi echilibrul corpului dar şi poziția sa în spațiu. Între motricitatea dirijată şi cea posturală există o permanentă coordonare şi se exercită într-un mod mai aprofundat pentru prelucrarea informațiilor continue provenite de la perfiferie (sensibilitate senzorială) fapt pentru care se numeşte senzoriomotricitate.

Pentru calea terminală a activității musculre scheletice motoneuronul α se afle în cornul anterior al MS sau în nucleii motori ai nervilor cerebrali. Numai o parte a fasciculului corticospinal şi a a aferențelor Ia ating motoneuronul α în manieră monosinaptică. Alte fibre sosesc la motoneuronii α (via 100 de interneuroni excitatori sau inhibitori) provenite de la periferie (propio-, noci-, mecanoreceptori) şi de la alte segmente le MS, cortex motor, cerebel, centrii motori ai trunchiului cerebral.

Motricitatea voluntară: mişcările voluntare se derulează conform unei secvențe rezolutive a următoarelor evenimente: ⇨ programare (cu amintirea programării anterioare) ⇨ execuția mişcării. Corecțiile sunt posibile atât la început cât şi pe parcursulexecuției mişcării.

Comenzile motrice voluntare sunt asigurate de aria motrice primară corticală (aria 4), cortexul premotor, aria 6 laterală şi aria motrice suplimentară (aria mediană 6). Ele prezintă aceeaşi organizare somatotopică şi sunt combinate în manieră reciprocă şi coordonată.

Aferenţele corticale provin din 4 regiuni: 1) periferia corpului (via talamus) ⟶ cortex senzorial asociativ ⟶ cortex premotor; 2) ganglionii bazali (via talamus) ⟶ aria motrice primară corticală, cortex premotor, aria motrice suplimentară ⟶ cortex prefrontal asociativ; 3) cerebel (via talamus) ⟶ aria motrice primară corticală şi cortexul premotor; 4) ariile corticosenzoriale şi posteroparietale (ariile 1-3, 5, 7).

Eferenţele cortexului motor ating MS, centrii mototri subcorticali via căile comisurale, partea contralaterală. **Căile piramidale** cuprind fasciculul corticospinal şi o parte a fibrellor corticobulbare. 90 % sunt fibre subţiri a căror funcţie este puţin cunoscută. Fibrele groase directoare ale fasciculelui corticospinal de la ariile 4 şi 6, de la cortexul senzorial (ariile 1, 2, 3) spre MS: o mică parte spre motoneuronii α şi γ responsabile de motricitatea degetelor (prehensia fină) şi marea parte spre numeroşi interneuroni ai MS unde au o influenţă atât asupra influxurilor provenind de la periferia cât şi asupra eferenţelor motrice.

8.7.FUNCȚIILE GANGLIONILOR BAZALI

Activează în paralel cu mai multe bucle asociative cortico-corticale. Acestea parcurg cortexul frontal şi limbic. Sunt responsabili cu buna execuţie a informaţiilor senzoriale la nivel mental, cu comportamentul bun în timpul situaţiilor emoţionale, cu motivaţia şi planificarea pe termen lung a actelor noastre.

Cele două bucle scheleto-motrice şi oculo-motrice asigură ulterior coordonarea şi viteza de execuţie a mişcărilor până la realizarea lor. Astfel semnalele eferente ale ganglionilor bazali sunt modulate la nivel talamo-cortical, fie stopate prin nucleii motori ai talamusului.

Staţia de intrare a ganglionilor bazali este *striatum-ul* (nucleii putamen şi caudat) ai căror neuroni sunt stimulaţi prin căile provenind de la ansamblul cortexului (cu glutamatul ca transmiţător, activator şi GABA ca agent transmiţător inhibitor având ca şi cotransmiţător fie substanţa P fie enkefalinele).

Staţiile de ieşire ale ganglionilor bazali sunt partea reticulară a substanţei negre şi partea internă a nucleului pallidum care prin intermediul neuronilor GABA-ergici ai striatum-ului au acţiune inhibitoare.

Excitaţia striatumulul, plecând de la aceste structuri, provoacă pe cale directă o inhibiţie talamică. Partea compactă a substanţei negre şi neuronii săi dopaminergici intervin prin intermediul dopaminei asupra ansambulului striatumului, fluxurile de dopamină fiind esenţiale bunei funcţionări a striatumului. Degenerescenţa a peste 75% din neuronii dopaminergici ai substanţei negre (ex. în boala Parkinson) se traduce printr-o inhibiţie a talamusului motor având ca şi consecinţă diminuarea motricităţii voluntare.

8.8.ROLUL CEREBELULUI

Spre cerebel converg un mare număr de neuroni provenind din creier fapt pentru care reprezintă un centru de control important al funcţiilor motrice legt de cortex şi periferie prin căi aferente şi eferente. Este implicat în planificarea mişcărilor, în execuţia şi controlul lor. De asemenea este mult implicat în activitatea cerebrală (ex. atenţia).

Cerebelul mijlociu şi partea intermediară au rol în controlul deciziilor motrice şi controlul vizual motor. Aferenţele de origine spinală vestibulare şi vizuale ca şi eferenţele semnalelor motoare descendente destinate mişărilor scheletului constituie intrări, iar fibrele care

părăsesc cerebelul mijlociu se îndreaptă, via nucleii cerebrali globulus, emboliform şi fastigial spre centrii motori din MS şi trunchiul cerebral ca şi spre nucleii vestibulari extracerebeloşi. Plecând de la acest nivel motricitatea oculară poate modula motricitatea posturală şi motricitatea voluntară via fasciculul vestibulospinal.

Cerebelul lateral (hemisferele) este în mod particular implicat în programarea mişcărilor. Flexibilitatea funcțională face posibilă adaptarea proceselor motorii.
Este legat prin cortexul cerebral prin două tipuri de căi. Eferențele cerebelului lateral pleacă în principal de la nucleul dințat al talamusului motor spre ariile corticale motrice.

Leziunile **cerebelului median** antrenează tulburări de echilibru şi de motricitate oculară iar cele ale emisferelor cerebeloase se traduc prin tulburări de inițiere, coordonare, şi oprire a mişcărilor voluntare, fiind urmate apoi de dezvoltarea unui tremor treptat şi o deteriorarea capacității de apreciere a dsitanței; înlănțuirea mişcărilor rapide nu este posibilă.

Ansamblul cortexului cerebelos asigură în manieră unitară funcții de organizare şi conexiune

8.9.HIPOTALAMUSUL ŞI SISTEMUL LIMBIC

Hipotalamusul ete centru de coordonare a tuturor proceselor vegetative şi a celei mai mari părți a funcțiilor endocrine. Este principalul organ de integrare şi reglare a mediilor interne, a ritmului veghe-somn, creşterii şi dezvoltării corporale şi mentale a reproducerii speciei. Participă în diverse moduri la integrarea informațiilor senzoriale şi umorale, iar hormonii peptidici pot juca un rol la nivelul barierei hematoencefalice prin intermediul organului circumventricular.

Hipotalamusul reglează temperatura corporală prin termoreceptori, osmolarittea şi echilibrul hidric prin osmoreceptori, menţinerea unei concentrații minimale a glucozei prin intermediul receptorilor pentru glucoză. Informațiile provin de la receptorii diseminați în ansamblul corpului, precum: termoreceptorii din piele, osmoreceptorii din ficat, tensoreceptorii din atriul drept.

Sistemul limbic este sub comanda hipotalamusului, reglează comportamentul înnăscut şi dobândit („alege programul", este locul privilegiat al comportamentului instinctiv, al motivațiilor şi emoțiilor). Comandă şi expresia emoțiilor (frică, mânie, furie, neplăcere, bucurie, etc).

Sistemul limbic conține o parte corticală (hipocamp, girus parahipocampic, girus cingulus, care fac parte din cortexul olfactiv) şi o parte subcorticală (corpul amigdalian, nucleul septat, nucleu talamic anterior). Există conexiuni reciproce cu hipotalamusul lateral (în principal pentru rapelul programelor) şi cu cortexul temporal şi frontal. Relațiile cu cortexul servesc la integrarea percepției (importantă în determinarea comportamentului) la evaluarea semnalelor provenind din mediul exterior şi conținutul mnezic.

8.10.ORGANIZAREA CORTICALĂ

Cortexul cerebral are capacități funcționale în domenii precum percepția conștientă, realizarea proiectelor, acțiunea şi motricitatea voluntară. Este constituit din 6 straturi dispuse paralel la suprafața scoarței cerbrale. Vertical, este structurat sub formă de coloane corticale sau module corticale (grosime 0,05-0,3 mm; profunzime 1,3-4,5 mm) care traversează cele 6 straturi.

Căile aferente specifice şi nespecifice ale talamusului se termină pe straturile IV respectiv şi 2; cele provenind din alte arii corticale pe stratul 2. Marile şi micile celule piramidale (80% din celule corticale) se găsesc în straturile 5 şi 3 (cele mai multe folosesc glutamatul ca şi transmițător). Axonii celulelor piramidale părăsesc stratul VI în coloana care le este proprie pentru formarea căilor de ieşire a cortexului; majoritatea acestor axoni se orientează spre alte arii corticale ipsilatrale (fibre asociative) sau contralaterale (fibre comisurale) şi numai o mică parte spre periferie. Local celulele piramidale prezintă interacțiuni între ele prin colaterale axonale. Dendrita apicală a celulelor piramidale se orientează spre stratul cel mai superficial al coloanelor corticale.

Prezintă la suprafața sa multe ridicături în formă de spini care se termină la mijlocul a numeroase sinapse pe firbrele talamo-corticale, asociative şi comisurale. Fibrele aferente acționează prin intermediul unor transmițători precum noradrenalină, dopamină, serotonină, acetilcolină şi histamină. Modalitatea de informare la nivel cortical are loc prin intermediul celulelor stelare, morfologic diferite, unele fiind excitatoare (transmițători: VIP, CCK, alte peptide), iar altele sunt inhibitoare (GABA-ergice). Dendritele celulelor piramidale stelare se întâlnesc în coloane vecine prin mii de interacțiuni între coloane. Sinapsele acestor celule sunt capabile să modifice activitatea lor (plasticitate), fenomen extrem de important în procesele de învățare.

Este posibil să se înregistreze ansamblul variației de potențial al cortexului cerebral pe toată calota craniană traversând scalpul; înregistrarea se numeşte **electroencefalogramă (EEG).** Normal, variațiile de potențial (trasee electroencefalografice) sunt adesea determinate de gradul de trezire şi variază în amplitudine şi frecvență. În timpul adormirii (stadiile A, B, C, somn lejer) se înregistrează unde de mai mică frecvență care se transformă în unde şi mai lente în timpul somnului profund (stadiile D, E). În clinică EEG are rol diagnostic important pentru aprecierea gradului de motricitate al creierului, supravegherea anesteziei, deteminarea morții cerebrale (EEG plat). Pentru localizarea cu precieziee a focarelor de activitate (epilepsie) la nivel cortical se pot combina EEG cu EEG magnetică fiind posibil astfel măsurarea celor mai mici câmpuri magnetice.

8.11.RITMUL VEGHE-SOMN. RITMUL CIRCADIAN

Diferitele stadii ale somnului pot fi puse în evidență grație EEG. Cînd părăsim starea de veghe cu ochii închişi (unde α pe EEG) noi intrăm în manieră conştientă într-o fază de adormire A care se instalează încet şi în cursul căreia undele α se rarefiază înainte să dispară complet. În acel moment atingem succesiv şi gradual stadiile B (stadiul 1) cu unde υ şi C (stadiul 2) cu unde caracterizat pe EEG prin unde în formă de fusuri (fusuri de somn) şi mai târziu prin unde largi punctate (complexe K)şi în final stadiile somnului D şi E (stadiile 3 şi 4) cu unde δ a căror amplitudine creşte încet, încet şi ale căror frecvențe atinge un minimum în cursul fazei E. Acest tip de somn profund se mai numeşte încă somnul SWS (slow wave sleep).

De la stadiile1 la 4 pragul de trezire creşte încet, încet atingând maximum la aproximativ o oră după debutul fazei de adormire, somnul este din nou plat şi primul stadiu REM (rapid eye movement) al somnului este din nou atins, astfel se termină primul ciclu al somnului după care readormim. În somnul REM (somnul visului) cea mai mare parte a muşchilor scheletici sunt relaxați (inhibiția motoneuronului), totuşi frecvențele respiratorie şi cardiacă cresc, mişcările oculare rapide survin de asemenea. Toate celelalte stadii ale somnului sunt numite global N(on)REM.

Un ciclu de somn durează aproximativ 90 minute şi se repetă de 4-5 ori pe noapte. Pe măsură ce ne apropiem de dimineață, somnul NREM se scurtează şi undele se aplatizează, în timp ce durata fazelor somnului REM, în număr de aproximativ 10, depăşeşte 30 minute. Sugarii dorm aproximativ 16 ore pe zi cu 50% din faza de somn REM; copii de 10 ani aproximativ 10 ore cu 20 % din somnul REM; adulții tineri dorm 7-8 ore iar cei peste 50 de ani 6 ore de somn este suficient (cu 20% somn REM). Primele 2-3 cicluri de somn (nucleul somnului sunt esențiale). Absența totală a somnului conduce la moarte, mecanismul este necunoscut, tot aşa cum se cunoşte puțin despre rolul fiziologic al somnului.

Ciclul zilnic veghe somn şi alte ritmuri circadiene sunt controlate de un generator ritmic endogen (orologiu intern) localizat în nucleul suprachiasmatic din hipotalamus. Perioada circadiană endogenă la om durează aproximativ 24-25 de ore, dar care nu poate exista decât într-o stare de izolare totală de mediu.Acest ritm este normal sincronizat pe o perioadă de 24 de ore printr-un „marker de timp extern". În momentul unui decalaj orar (voiaj îndepărtat în sensul est-vest) este nevoie de mai multe zile de resincronizare. cel mai importnat marker de timp extern pentru sincronizarea de 24 de ore este lumina zilei, aceasta, plecând de la celule ale retinei informează nucleul suprachiasmatic prin intermediul fasciculului retinohipotalamic. Informațiile

markerului de timp parvin până la epifiză (glanda pineală) provocând la acest nivel o inhibiție a secreției de melatonină.

8.12.CONŞTIENȚA. LIMBAJUL. MEMORIA.

CONŞTIENȚA se caracterizează prin puterea de a focaliza atenția, facultatea de abstracție, facultatea de verbalizare, care constă în a exprima evenimentele prin cuvinte, capacitatea de a elabora evenimente plecând de la experiența anterioară, conștiența de sine şi facultatea de a stabili valori.

Cu ajutorul conştienței suntem capabili să stăpânim situații neobişnuite sau dificile pe care le întâlnim zilnic. Conştiența necesită o interacțiune între activitatea sistemului subcortical şi formțiunea reticulată care inhibă mai ales la nivelul talamusului aferențele provenite de la cortex via striatum.

Atenția: informațiile provenite de la receptorii senzoriali sunt transmise la memoria senzoriale apoi comparate şi tratate cu conținutul memoriei de lungă durată. În timpul situațiilor de rutină cum ar fi aceea de conducere auto, aceste informații inconştiente nu sunt luate în seamă (atenție automatizată) şi care nu interferă cu alte informații (ex. o conversație în maşină). Atenția noastră, voluntară, controlată, este stimulată prin apariția de stimuli neobişnuiți sau prin numărul lor important. Capacitatea de atenți pentru probleme fundamentale este limitată, neputându-ne normal concentra interesul decât pe o singură problemă o dată.

Există o **memorie implicită** (procedurală) a cărui rol este de a acumula fidel probleme apărute, ca de ex. ştiința asociativă (reflexe condiționate) sau neasociativă (reflexe de obişnuință şi sensibilitate).

Memoria explicită (declarativă, memoria ştiinței) acumularea informațiilor se efectuează în ariile asociative uni şi polimodale sub controlul sistemului temporal medial (hipocamp). Ea ține cont de contextul temporal şi local al evenimentelor pentru înmagazinarea ansamblului de date. Amintirea conținutului mnezic necesită punerea în joc a unui număr de evenimente.

Cunoaşterea explicită începe în memoria senzorială care nu reține informația venind de la simțuri, decât pentru un timp foarte scurt (sub o secundă). O mică parte a acestor informații parvin la memoria primară care nu reține decât aproximativ 7 informații pe unitatea de timp pe o durată de câteva secunde (memorie de scurtă durată). În acest timp cea mia mare parte a acestor informații vor fi verbalizate (traduse în cuvinte). Memorizarea pe termen lung se face prin exerciții repetate sau consolidare. Memoria terțiară, din contră, nu poate stoca decât mesajele frecvent repetate (scriere, lectură, nume proprii), această memorizare va dura toată viața, accesându-se foarte rapid.

Limbajul serveşte ca mijloc de comunicare, la emitere de informații prin scris şi vorbire. De asemenea foloseşte şi la conştientizarea impresiilor senzoriale, la conceperea de idei, alaborarea de concepte care urmează a fi exprimate prin cuvinte.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. Aramă Ş, Fiziopatologie, Editura Cerma, Bucureşti, 1999.
2. Bâră C, Esenţial de Imunologie, Editura Bic All, Bucureşti, 2002
3. Cârmaciu R, Niculescu T, Torsan L, Anatomia şi fiziologia omului, Editura Didactică şi Pedagogică, Bucureşti,1983.
4. Cristea-Popa E, Popescu A, Truția E, Dinu V, Tratat de Biochimie Medicală, vol. I şi II, Editura Medicală, Bucureşti,1991
5. Cucuianu M, Rus H, Niculescu D, Vonica A, Biochimie Aplicații Clinice, Editura Dacia, Cluj-Napoca,1991
6. Dorofteiu M, Fiziologie, Coordonarea Organismului Uman, Editura Argonaut, Cluj-Napoca, 1992.
7. Dorofteiu M, Fiziologie, Editura Casa Cărții de Știință, Cluj- Napoca, 2002
8. Dorofteiu M, Mecanismele homeostazei sanguine, Editura Dacia, Cluj-Napoca, 1989.
9. Ganong W.F, Review of Medical Physiology, , Appleton and Lange Comp., 2005
10. Ganong W.F, Review of Medical Physiology, Appleton and Lange Comp., 2001
11. Gherasim L, Medicina Internă, Editura Medicală , Bucureşti, vol. II, 1997.
12. Grigorescu M, Pascu O, Tratat de Gastroenterologie Clinică, Editura Tehnică, Bucureşti, 1997.
13. Groza P, Fiziologie, Editura Medicală, Bucureşti,1991.
14. Guyton A.C, Hall E.J.,Textbook of Medical Physiology , Elsevier Saunders, Philadelphia, 2006.
15. Guyton A.C, Hall E.J.,Textbook of Medical Physiology , W.B. Saunders Company, Philadelphia, 2000.
16. Harrison TR, Principiile Medicinii Interne, Editura Teora, Bucureşti, vol. I şi II, 2003
17. Hăulică I, Fiziologie Umană, Editura Medicală, Bucureşti 1997.
18. Hăulică I, Fizologie Umană, Editura Medicala, Bucureşti , 2002
19. Ionescu G, Szabo I, Splina, Editura Dacia, Cluj- Napoca,1993.
20. Iordăchescu F, Pediatrie, , Editura Național, Bucureşti, vol. II, 1998.
21. Ivanovici G, Fuiorea I, Diagnosticul de Laborator în Practica Medicală, Editura Medicală, Bucureşti, 1990.
22. Kondi V, Laboratorul Clinic, Editura Medicală, Bucureşti, 1981.
23. Kumar P, Clark M, Clinial Medicine, Bailliere Tindall, London, 1990
24. Kumar V, Cotran R, Robbins S, Basic Pathology, Sixth Edition , WB Saunders, Philadelphia, 1997.
25. Manga I, Cucuianu M, Benga G, Hodârnău A, Metode Biochimice în Laboratorul Clinic, Editura Dacia, Cluj- Napoca ,1976.
26. Marin F, Explorări Clinice şi Morfofuncţionale în Medicină, Editura Tipomur, 1993.
27. Moga V, Mică Enciclopedie de Urgențe Metabolice, Editura Enciclopedică, Bucureşti, 1991.
28. Mut Popescu D, Hematologie Clinică, Editura Medicală, Bucureşti, 2001.
29. Păun R, Tratat de Medicină Internă, Boli de Metabolism , Editura Medicală, Bucureşti, 1986.
30. Păun R, Tratat de Medicină Internă, Hematologie, Editura Medicală, Bucureşti, Vol. I, 1996.
31. Petrov L, Cucuianu A, Manual de Hematologie Clinică, Casa Cărţii de Ştiinţă, Cluj- Napoca, 1993

32. Purice S, Clinica Medicală, Editura All, Bucureşti, vol. I, 1993
33. Restian A, Cibernetică Medicală, Editura Medicală , Bucureşti, 1988.
34. Revista Medicina Modernă, Vol. II, nr .2, 1996.
35. Saragea M, Perețianu D, Tratat de Fiziopatologie, Editura Academiei Române, Bucureşti, vol. I, 1994
36. Schneider F, Introducere în Fiziologie clinică, Editura Viaţa Medicală Românească, Bucureşti, 2002.
37. Simon Z, Schneider F, Aspecte Actuale de Biologie şi Fiziologie Moleculară, Editura Viaţă Medicală Românească, Bucureşti, 1998.
38. Stroescu V, Bazele Farmacologice ale Practicii Medicale, Editura Medicală, Bucureşti 1998.
39. Şuțeanu Ș, Actualități în Medicina Internă, Editura Medicală, Bucureşti, 1992.
40. Zarnea G, Tratat de Microbiologie Generală, vol.IV, Editura Academiei Române, Bucureşti, 1990.